

Orale ulcerasjoner:

En oversikt over de mest aktuelle ulcerasjoner i munnslimhinnen av immunologisk art.



Av

**Zeinab Janabi, Asmae
Agharbi og Amna Tariq**

Kull: H10, 2015



Veileder

Tore Solheim, Professor i patologi og rettsodontologi



**UNIVERSITETET
I OSLO**

Innholdsfortegnelse

Forord.....	s. 3
-------------	------

Sykdommene:

1. Aftøs stomatitt.....	s. 4
2. Behchets syndrom.....	s. 10
3. Morbus Crohns.....	s. 15
4. Cyclisk nøyropeni.....	s. 26
5. Erythema multiforme.....	s. 31
6. Cøliaki og Dermatitis herpetiformis.....	s. 38
7. Oral Lichen Planus.....	s. 46
8. Lupus erythematosus.....	s. 52
9. Kontaktallergi.....	s. 62
10. Pemfigus Vulgaris.....	s. 68
11. Slimhinnepemfiogoid	s. 78

Forord

En ulcerasjon er definert som tap av epitel. I munnhulen opptrer ulcerasjoner vanligvis først som en vesikkel som deretter brister og gir et sår. Det kliniske utseendet er stort sett likt, men etiologien kan variere mellom å være reaktiv, infeksiøs, neoplastisk eller immunologisk.

Vi har valgt å konsentrere oss om de ulcerasjonene som kommer av en immunologisk dysfunksjon. Disse sykdommene er karakterisert ved at de har en ukjent etiologi, og er relativt vanlige hos pasienter vi møter i tannlegepraksis. Tilstandene er derfor utfordrende med tanke på diagnostikk og behandling. Dette er en av årsakene til at vi ønsket å utdype oss i dette emne. I tillegg er disse tilstandene vanligvis smertefulle og plagsomme for pasienten, og vi ønsker derfor å være godt rustet til å håndtere slike situasjoner når de først oppstår.

Oppgaven tar for seg en litteraturbasert beskrivelse av de vanligste ulcerative tilstandene i munnslimhinnen. Oppgaven gir en innføring i de relevante sykdommers etiologi, patogenese, klinisk bilde, diagnostikk og behandling. Under oppgaveskrivingen har vi brukt vitenskapelige artikler, aktuelle nettsider og bøker som hjelpemidler.

Vi retter en stor takk til professor Tore Solheim for god veiledning og oppfølging i forbindelse med oppgaveskrivingen.

1. Aftøs stomatitt

Zeinab Janabi

After eller aftøs stomatitt er en av de mest vanlige non-traumatiske ulcerasjonene som affiserer mukosa. På folkemunne blir after gjerne kalt for munnskåld (1). Aftøse ulcerasjoner defineres som en inflammatorisk tilstand av ukjent etiologi, karakterisert av residiverende smertefulle single eller multiple ulcerasjoner i oral mukosa (2).

Etiologi

Årsaken til aftøse ulcerasjoner er ukjent, men flere teorier er gitt. En vesentlig teori er at after skyldes en immunologisk dysfunksjon der T-lymfocytter spiller en stor rolle. Immunsystemet kan trigges av endogene antigener, eksogene faktorer eller ikke-spesifikke faktorer (10).

Det virker som om det er økt opphopning av aftøse ulcerasjoner i visse familier. Personer med positiv familiehistorie får kraftigere symptomer og utvikler after i tidligere alder (1). Dette kan indikere at det er genetiske faktorer som spiller en rolle. Utallige studier har prøvd å undersøke DNA polymorfismers rolle i utvikling av after. Visse typer singel nukleotid polymorfismer av gener til interleukiner, IFN- γ , TNF- α , serotonin transporter gen og endothelial nitric oxide synthase gen har vist korrelasjon med utvikling av after (3).

Studier har vist en korrelasjon mellom hormoner og aftøs stomatitt. Kvinner får oftere after, gjerne i forbindelse med menstruasjon, graviditet eller menopause. Visse typer matprodukter slik som nøtter, melkeprodukter, fargestoffer, gluten, sjokolade og konserveringsmidler har blitt foreslått i ulike studier for å ha en påvirkning på utbrudd av after. Noen studier har vist en signifikant relasjon mellom after og mangel på vit B12, jern og folat, andre studier viste ingen signifikant forskjell (2).

Stress og lokal traume har også blitt diskutert i litteraturen. I tillegg har ulike mikrober også blitt diskutert som mulige årsaker. Studiene har vist varierende resultater (2).

Det har blitt dokumentert en negativ assosiasjon mellom tobakk og aftøs stomatitt, slik at de fleste som har utbrudd av after er ikke-røykere (2).

Patogenese

Patogenesen innebærer hovedsakelig cellemediert immunrespons der tumor nekrose faktor α (TNF α) spiller en stor rolle. Mononukleære celler infiltrerer epitelet i preulcerativ fase som etterfølges av papular hevelse grunnet keratinocyttenes vakuolisering. Dette omgis av reaktiv erytomatøs halo grunnet vaskulitt. Epitelet går til grunne, og det dannes en ulcerasjon som dekkes av en fibrinmembran. Til slutt skjer det en tilhelingsprosess med epitelregenerasjon (4).

Klinisk bilde

Aftøse ulcerasjoner er smertefulle, velavgrensede og runde eller ovale. De har et nekrotisk senter, dekket med grågul pseudomembran som er omkringinget av erytomatøs halo. Det er vanlig med en lokalisert brennende følelse eller smerte 24 – 48 timer før utbruddet av selve ulcerasjonen. Det kliniske bildet av aftøse ulcerasjoner kan deles inn i 3 grupper: minor-, major- og herpetiforme after (4).

75-85 % av aftøse ulcerasjoner er minor after (Fig. 1). Minor after viser seg vanligvis på ikke-keratinisert gingiva, og spesielt på overgangsfold, buccale mukosa, munngulvet og laterale siden av tungen. Størrelsen varierer fra 5 – 10 mm. De tilheler i løpet av 10 - 14 dager uten arrdannelse. Minor after er den mest vanlige formen før puberteten (2,4).

Major after, også kjent som «periadenitits mucosa necrotica recurrens» har tendens til å opptre i forbindelse med spyttkjertler (Fig. 2). Tilstanden forekommer i en hyppighet på 10 – 15 % av alle aftøse ulcerasjoner. Størrelsen på ulcerasjonene er fra 10 mm og oppover, og de tilheler med arrdannelse. Vanligvis forekommer major after etter puberteten, og er svært smertefullt. De kan vare i flere uker og måneder, og redusert allmenntilstand kan også forekomme (2,4).

Herpetiforme after forekommer i 5 – 10 % av tilfellene med aftøs stomatitt (Fig. 3). Navnet skyldes at ulcerasjonene har tendens til å ligne på de intraorale manifestasjonene ved primær herpes simpleks infeksjon. De er under 5 mm i størrelse, og multiple ulcerasjoner opptrer samtidig (opp til 100). De har en tendens til å fusjonere med hverandre og danne en større irregulær ulcerasjon. De tilheler i løpet av 7 – 14 dager, uten arrdannelse. Tilstanden forekommer hos voksne, og oftere kvinner (2,4).



Figur 1 Minor afte (6,7)



Figur 2 Major afte (5,7)



Figur 3 Herpetiforme after (7)

Diagnostikk

After diagnostiseres på bakgrunn av sykehistorie og klinisk undersøkelse. Det er allikevel viktig å vurdere om det finnes en mulig systemisk årsak. Det er vanlig i praksis å vurdere mengden blodlegemer, folat, serumnivå av ferritin og vitamin B12. Slike undersøkelser kan også avsløre potensielle gastrointestinale årsaker til de orale lesjonene (11).

Videre som hjelp i diagnostikken og behandling har man delt aftøse ulcerasjoner inn i tre hovedtyper: type A, type B og type C. Ved type A er det residiverende after som varer i kun få dager, og forekommer få ganger i året. Smertebildet er utholdelig. Når ulcerasjonene varer fra 3-10 dager og forekommer hver måned, vil de tilhøre type B. Ved slike tilfeller kan pasientene ha fått endret kosthold eller munnhygiene grunnet smerten. Type C innebærer smertefulle kroniske tilstander der en ny ulcerasjon utvikles mens en annen tilheler (11).

Behandling

Ved milde tilfeller er det ikke nødvendig med behandling unntatt bruk av rensende munnskyllemidler. Pasienter med mer alvorlige utbrudd kan få immunsuppressiv behandling, oftest kortikosteroider. Topikale kortikosteroider er til å foretrekke på grunn av bivirkninger. Tetracykliner har også blitt brukt i behandling av aftøse ulcerasjoner ved mistanke av sekundær infeksjon, med temmelig gode resultater (10).

I en placebo-kontrollert studie ble det brukt topikal doxycyklin hyclat i behandling av after (Fig. 4, 5). Resultatet var at gruppen som ble behandlet med doxycyklin fikk signifikant mindre smerte og raskere tilheling. Konklusjonen var at en singel applikasjon av doxycyklin fører til raskere tilheling og mindre smerte. (8)



Figur 4 Doxycyklin gruppen. (A) Før behandling. (B) Applikasjon av doxycyklin. (C) 10 dager etter behandling. (8)



Figur 5 Placebo gruppe. (A) Før behandling. (B) Applikasjon av placebo. (C) 10 dager etter behandling. (8)

I en annen placebo-kontrollert studie ble det brukt Low Level Laser Terapi (LLLT) i behandling av after. Målet med studien var å undersøke om en slik terapi har en analgetisk effekt. Smerte persepsjon (VAS) og pasientens opplevelse ved å spise, drikke og pusse tennene ble registret. Konklusjonen var at LLLT reduserte smerte og ubehag ved spising, drikking og pussing sammenlignet med placebo gruppen. (9)

Referanser

1. Afte. Wikipedia. <http://no.wikipedia.org/wiki/Afte>. (30.03.2014)
2. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2004 Apr;33(3):221-34. PubMed PIMD: 15287304.

3. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2013 Apr;30(2):96-102. PubMed PIMD: 24278055
4. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *Journal of the american dental association* (1939). 2003 Feb;134(2):200-7. PubMed PIMD: 12636124
5. Major aphthous ulcer. *The lancet*.
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673696023082/images?imageId=gr2§ionType=green&hasDownloadImagesLink=true>. (30.03.2014)
6. Minor Aphthous Ulceration. Hivdent.
http://www.hivdent.org/_picturegallery_/MinorAphthousUlceration1.htm (30.03.2014)
7. Signs and Symptoms of Recurring Aphthous Ulcers. Demystifying recurrent oral ulcerations. http://www.ineedce.com/courses/1430/HTML/pwp_section_1.htm (30.03.2014)
8. Vijayabala GS, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Sudarshan R, Shettar SS. Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2013 Oct;116(4):440-6. PubMed PIMD: 24035110
9. Albrektson M, Hedström L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014 May;117(5):590-4. PubMed PIMD: 24725989
10. Regezi J JR, Sciubba J. *Oral Pathology: Clinical pathologic correlations*. J6th edition ed2012.
11. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the international association of oral pathologists and the american academy of oral pathology*. 2012 Sep;41(8):577-83. PubMed PIMD: 22413800

2. Behçets syndrom

Zeinab Janabi

Behçets syndrom klassifiseres som en «sjelden, kronisk sykdom som karakteriseres av residiverende ulcerasjoner i munn- og genitalslimhinnene og betennelse i regnbuehinnen (iridosyklitt)» (3). Tilstanden skyldes vaskulitt. Sykdommen har ukjent etiologi. Den forekommer oftere i Midtøsten og Asia (3).

Etiologi

Selv om årsaken er lite kjent, virker det som om det er en relasjon til en immunologisk dysfunksjon. Den kan også være genetisk betinget, trolig knyttet til et humant leukocyt antigen HLA-B51 (13).

I en kinesisk studie ble det undersøkt IL-10 polymorfisme i assosiasjon med Behçets syndrom. To tidligere studier har indentifisert IL-10 som en potensiell risikofaktor for utvikling av sykdommen. Konklusjonen var at personer med spesifikke polymorfismer i IL-10 hadde genetiske risikofaktorer for utvikling av Behçets syndrom (2).

Patogenese

Behçets syndrom har en uklar patogenese, og det er mye forskning som gjenstår innenfor dette feltet. Slik som alle andre komplekse sykdommer, spiller både genetiske- og miljøfaktorer en rolle. HLA-B51 genet har sterkest assosiasjon med sykdommen (4).

I en iransk studie var målet å kartlegge rollen til humoral immunitet ved orale ulcerasjoner og vaskulitt som er affisert ved denne type sykdom. Det ble undersøkt tilstedeværelse av autoantistoffer i serum hos Behçets pasienter. Studien konkluderte med at humoral immunitet er ikke signifikant involvert i patogenesen til Behçets syndrom. Det ønskes mer forskning i rollen av cellulær immunitet, spesielt TH1, TH17 og cytokiner (7).

Klinisk bilde

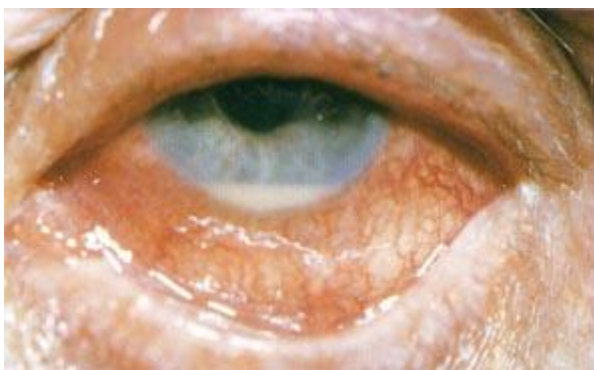
Behçets syndrom har et cyklisk forløp. Pasientene vil ha perioder der symptomene forsvinner temporært. Alvorlighetsgraden av sykdommen varierer fra pasient til pasient. Noen pasienter vil leve et tilnærmet normalt liv, andre kan få alvorlige konsekvenser med blindhet eller en annen funksjonshemming som resultat (5).

Behçets syndrom forekommer oftere hos menn ved en alder på 20 - 32 år (6,9).

Tilstanden affiserer typisk munnhule, genital slimhinne og øyet. Den forekommer i to ulike former: okulær form og mucocutan form (Fig. 1, 2). Den okulære formen fører til konjunktivitt, ulcerasjoner i cornea og er meget smertefull. Den kan medføre blindhet. Denne formen er mest utbredt i Japan og Midtøsten. Den mucocutane formen affiserer munnhule og den genitale slimhinnen, og forekommer ofte i Europa og USA (13).

Andre tilstander som forekommer ved sykdommen er hudforandringer, artikulære, vaskulære, nevrologiske, pulmonale, gastrointestinale, renale, vaskulære - og urogenitale manifestasjoner (Fig. 3) (8).

I en indisk studie ble den kliniske statusen av pasienter med Behçets syndrom undersøkt. Studien viste at alle pasientene involvert hadde orogentiale ulcerasjoner og muscolusketale manifestasjoner, okulære lesjoner var det mindre av (9).



Figur 1 Behçets syndrom, okulær form (10)



Figur 2 Behçets syndrom, orale ulceasjoner (11)



Figur 3 Behçets syndrom, hudforandringer (12)

Diagnostikk

Behçets syndrom diagnostiseres kun på bakgrunn av det kliniske. Det eksisterer ingen spesifikke histologiske, laboratoriske eller etiologiske karakteristika for sykdommen (1).

Behandling

Det finnes ingen kurativ behandling, kun lindrende. Kortikosteroider og lignende medikamenter med analgetisk effekt, kan gis for å redusere inflammasjonen.

Behandlingen er avhengig av alvorligheten og lokalisasjonen av ulcerasjonene, og hvilke organer som er involvert.

Viktig å slippe av, ha moderat med mosjon og generelt ha sunn livstil. (5,8)

Referanser

1. Yazici H, Yazici Y. Criteria for Behçet's disease with reflections on all disease criteria. *Journal of autoimmunity*. 2014 Feb-Mar; 48-49:104-7. PubMed PMID: 24461382
2. Wu Z, Zheng W, Xu J, Sun F, Chen H, Li P, Chen S, Shen M, Zhang W, You X, Wu Q, Zhang F, Li Y. IL10 polymorphisms associated with Behçet's disease in Chinese Han. *Human immunology*. 2014 Mar;75(3):271-6. PubMed PMID: 24269690
3. Tor Langeland. Behçets syndrom. Store medisinske leksikon. 2009.
http://sml.snl.no/Beh%C3%A7ets_syndrom (31.03.2014)
4. Behcet's disease. Mayo clinic. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/behcets-disease/basics/definition/con-20027549> (31.03.2014)
5. Forms of treatment for behcets disease. American behcet's disease association.
<http://www.behcets.com/site/pp.asp?c=bhJJSOCJrH&b=260550> (31.03.2014)
6. Scully C. Oral and maxillofacial medicine: The basis of diagnosis and treatment. J3th edition ed 2013.
7. Ataollahi M, Gharesi-Fard B, Aflaki E. Absence of autoantibodies against oral and vascular-related cell lines in the sera of patients with Behcet's disease. *Clinical laboratory*. 2013;59(11-12):1271-6. PubMed PMID: 24409661
8. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2014 May; 5(3):112-34. PubMed PMID: 24790727
9. Arulrajamurugan, Rajendran CP, Ravichandra R, Parthiban M, Rajeswari S, Rukmangatharajan S, Vasanthi N. Clinical profile of patients with behcet's disease. *Indian journal of rheumatology*. 2005; 13:135-137
10. Pictures of behcet syndrome. Trialx. <http://trialx.com/curebyte/2011/07/10/pictures-for-behcet-syndrome/> (05.06.2014)
11. Exome Sequencing of innate immune system genes in Behçet Disease. Wikia.
http://mmg-233-2013-genetics-genomics.wikia.com/wiki/Exome_Sequencing_of_innate_immune_system_genes_in_Beh%C3%A7et_Disease (05.06.2014)

12. Behçet's disease-Short note. Dentistryandmedicine.

<http://dentistryandmedicine.blogspot.no/2011/10/behcets-disease-short-note.html>

(05.06.2014)

13. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition
ed2012.

3. Morbus Crohns

Asmae Agharbi

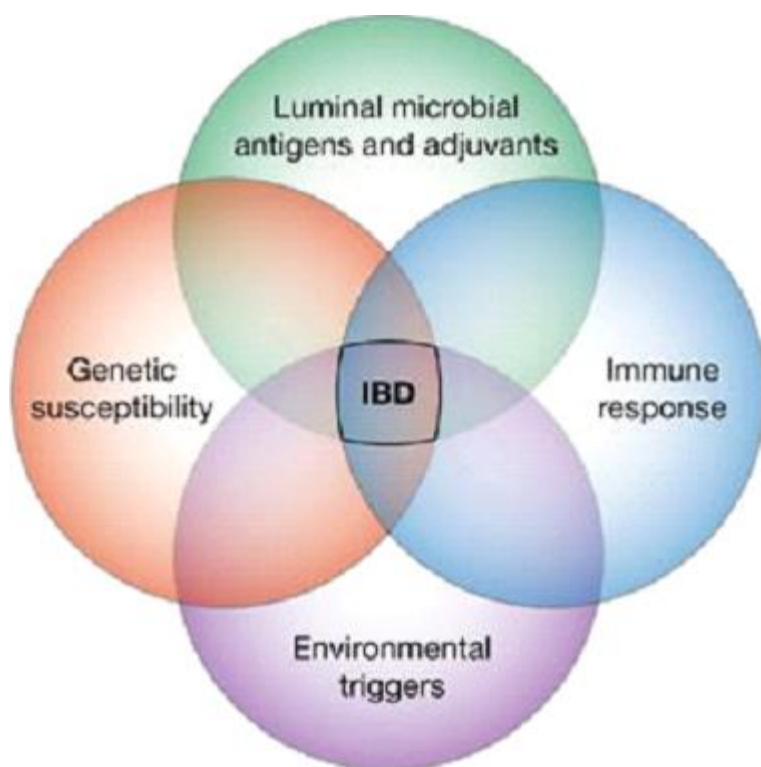
Morbus Crohns (MC) er en inflammatorisk og trolig immunologisk sykdom som karakteriseres av dannelsen av ikke-nekroseholdige granulomer (1,2,4,5). Den er et av to former for inflammatorisk tarmsykdom, den andre er ulcerøs colitt (5). Abdominal smerte, diare, feber og vekttap er blandt de tegn som kjennetegner disse sykdommene (2,5). Imotsetning til ulcerøs colitt, rammer MC hele den gastrointestinale tractus, men overgangen mellom tynntarmen og tykktarmen (ileum) er den vanligste lokalisasjonen for etablering av sykdom (14). Inflammasjonen strekker seg gjennom hele tarmveggens tykkelse, fra mucosa som kler lumen av tarmen og helt gjennom til utsiden av tarmen (14). MC rammer som oftest unge menn (20-30 år), og i 60 % av tilfellene er orale manifestasjoner første tegn til sykdom(5).

Forekomsten av MC er høyere i nordlige land enn andre land, og jo lenger nord man kommer, desto høyere forekomst (2,20). Insidensen av MC er estimert å være én per 500 i Nord-Amerika og Europa (12). De første tegn til sykdom viser seg som oftest i 20-årene (2), og diagnosen stilles vanligvis mellom 15- og 30-års alder (12).

Etiologi

Den eksakte etiologien til MC er ukjent, men den er trolig forårsaket av en kombinasjon av immunologiske, miljømessige og bakterielle faktorer hos genetisk predisponerte individer (2). Tvillingsstudier har vist at det er økt forekomst av MC i førstegradsslektninger, som tyder på at genetikk har noe å si. Samtidig vet man at omtrent 90 % av de med MC ikke har noen nære slektninger med sykdommen (14). Dette tyder på at miljømessige påvirkninger har mye å si. Dette bekreftes av studier som har vist en relativ lav samstemmighetsrate av MC hos eneggede tvillinger (50 %) (3).

Fire separate faktorer må være tilstede og interragere på ulike måter for at man skal kunne få en klinisk manifestasjon av sykdom (Fig.1) (3).



Figur 1 Interaksjon av forskjellige faktorer bidrar til utviklingen av Morbus Crohns hos genetisk predisponerte individer (3). Luminal mikroflora vil bidra med antigener som stimulerer til enten patologiske eller beskyttende immunresponser. Miljøfaktorer er nødvendig for å initiere eller reaktivere sykdom (3).

Per idag er Morbus Crohns assosiert med defekter i fire forskjellig gener (3), deriblandt *CARD15*, som er involvert i gjenkjennelse av bakterielle peptidoglykaner (20). Mutasjoner i dette genet fører til redusert produksjon og sekresjon av defensin, som er et naturlig forekommende antibiotikum produsert av paneth cellene i tarmen for å opprettholde sterilitet av kryptene (20). Mutasjoner i alle de involverte genene ved MC predisponerer for sykdom ved at den mucosale barriere, immunreguleringen eller bakterie clearance i tarmen påvirkes (3).

Miljømessige faktorer, slik som infeksjon, kosthold, røyking, stress, og langvarig bruk av antibiotika og NSAID (3), er med på å sette igang og reaktivere sykdommen (Fig.1) (3). Røyking har vist å doble risikoen for å utvikle MC (14). For de allerede med MC, øker røyking risikoen for oppblussing av sykdommen(14).

Det er per idag ingen kjente bakterier eller virus som er årsak til MC (11,15), men det kan se ut som om virusinfeksjoner utløser sykdom hos personer som har genetisk anlegg for å bli

syke (14). I tillegg er det mye som tyder på at forholdet mellom bakterier i tarmen spiller en viktig rolle i induksjon og utvikling av sykdommen. Studier har vist at pasienter med MC har mindre av de gode tarmbakteriene, slik som *Bifidobacterium* og *Lactobacillus* spp, og mer av patogene tarmbakterier, slik som *Bacteroides* and *Escherichia coli* (E-coli). Dette abnormale forholdet mellom gunstige og sykdomsfremkallende bakterier kalles *dysbiosis* og er et av mulige årsaker til MC (12). De patogene bakteriene vil kunne føre til inflammatorisk respons ved å skade tarmveggen direkte eller bli oppfattet av immunsystemet som inntrengere som må elimineres (12).

En annen bakterie det er gjort mye studier på er *Mycobacterium avium* subsarter *paratuberculosis* (MAP), som fører til kronisk granulomatøs enteritt hos drøvtyggere (Johnes sykdom). Det er mye som tyder på at det er en sammenheng mellom denne bakterien og utviklingen av Morbus Crohns, men en klar etiologisk sammenkobling gjenstår ennå å bevises (11). Inflammasjonen ved Johnes sykdom ligner både klinisk og histologisk på den granulomatøse inflammasjonen vi ser ved MC (11,12), og er en av grunnene til at man tror at MAP har en rolle i etiologien til MC.

Patogenese

En rekke studier har vist at MC er en heterogen sykdom, karakterisert av variende genetiske defekter som fører til en overdreven aggressiv T-celle respons (ervert immunsystem) mot en undergruppe av naturlig forekommende tarmbakterier (3,12).

Mekanismene for hvordan miljøfaktorene initierer MC er lite kjent, men studier peker på at ett av mekanismene kan være at de bryter ned den mucosale barrieren på innsiden av tarmen (3). Forstyrrelse av denne barrieren fører til invasjon av bakterier i tarmveggen som fører til inflammasjon (12). I tillegg fører miljøfaktorer til en økt stimulering av immunresponser og forstyrrelse av balansen mellom gunstige og patogene tarmbakterier (3). Disse tre virkningene, forstyrrelse av den mucosale integritet, stimulering av immunresponser og endret luminal mikroflora, vil øke mottakeligheten for sykdom hos predisponerte individer (Fig.1) (3).

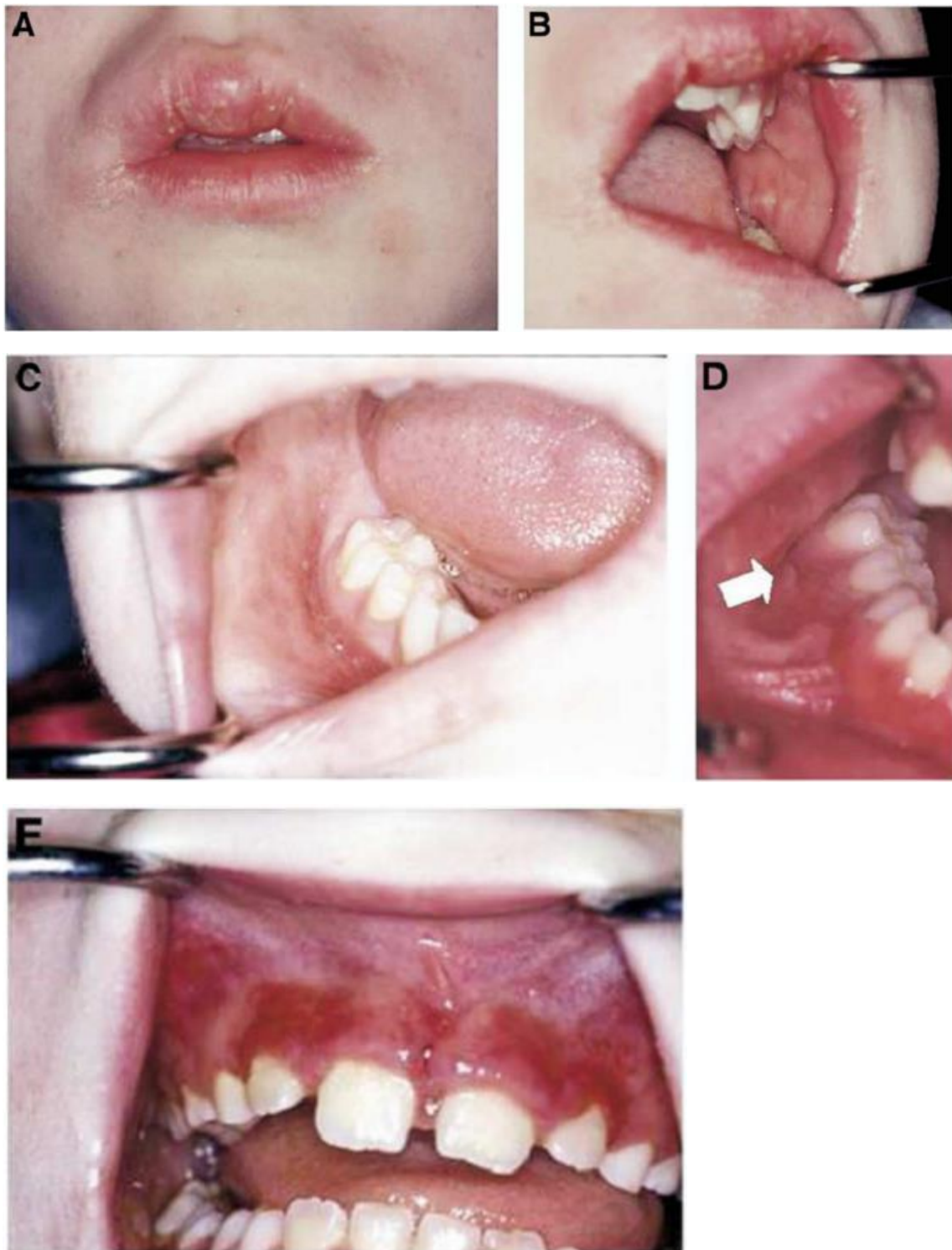
Det er også spekulert i om enteriske eller pankreatiske proteaser har noe å si for utviklingen av MC (13). Multiple studier har vist at antibiotikabehandling fører til en økt risiko for å utvikle inflammatorisk tarmsykdom (IBD), herunder MC. Grunnen til dette er trolig at antibiotika fører til en reduksjon av bakterier (og bakterielle proteaser) i magen, som vil føre

til en økning av pankreatiske proteaser slik som trypsin og chymotrypsin i tarmen fordi degraderingen og inaktiveringen av disse proteasene fra magen uteblir (13). Fordi bruk av antibiotika er forbundet med en økt risiko for å utvikle MC, tyder dette på at en svekket inaktivering og degradering av pankreatiske proteaser kan spille en viktig rolle i patogenesen til MC(13).

Klinisk bilde

Orale mucosa er ofte affisert hos pasienter med MC. Det er rapportert at opp til en tredjedel av pasientene med MC viser orale forandringer sammen med andre manifestasjoner. Tallet er enda høyere hos barn (5,6), slik det dokumenteres i en studie der man fant orale manifestasjoner hos 41 % av diagnostiserte barn der totalt 25 barn ble undersøkt (4). Det er klart ut ifra disse studiene at den orale kavitet er et nyttig diagnostisk hjelpemiddel ved utredning av MC, og tannleger må derfor ha god kjennskap til hvordan sykdommen opptrer i munnhulen, slik at riktig på et tidlig stadium.

Pasienter med MC har ofte aftelignende ulcerasjoner i munnslimhinnen (1,4). Av den grunn bør man alltid mistenke MC hos pasienter med residiverende after (1). Aftelignende ulcerasjoner er imidlertid ikke spesifikt for MC da også pasienter med ulcerøs colitt og friske forøvrig også kan få slike ulcerasjoner (4). Imidlertid er hevelse i leppe (Fig. 2A), mucosale fissureringer, multiple hyperplastiske knuter på buccale mucosa som gir et "brosten" utseende (Fig.2B og D), langsgående lineære ulcerasjoner (Fig.2C), og mucogingivitt blandt de mer spesifikke orale kjennetegn på MC (Fig.2E) (1,4,6).



Figur 2 Orale manifestasjoner av MC. (A) Hevelse av leppe med fissureringer. (B) "Brosten" utseende på den buccale mucosa. (C) Lineær ulcerasjon dypt i mandibulære vestibula. (D) Hyperplastisk knute på buccale delen av gingiva. (E) Mucogingivitt i relasjon til permanente sentraler i overkjeven. (4)

Diagnostikk

Det man først starter med når man utreder en pasient for MC er innhenting av viktige anamnetiske opplysninger slik som symptommønster, kosthold og om noen i familien har sykdommen (8). Deretter kan blodprøver rekvireres for å vurdere grad av inflammasjon, tilstedeværelse av infeksjon, eller det mest vesentlige, om pasienten er anemisk grunnet underernæring, for eksempel pga. mangel på vit-12, som kan komme av at en inflammasjon hindrer opptaket av næringsstoffene i tarmen (8). En avføringsprøve hører også ofte med i en utredning av MC (8).

Deretter utføres en koloniskopi (Fig.3). En kolonoskopi er den beste testen for å diagnostisere MC, da den tillater direkte visualisering av colon og terminale ileum. I 50 % av tilfellene er det nettopp disse områdene av tarmen som er mest affisert (2).

Ujevn inflammatorisk distribusjon langs GI, med involvering av tykktarmen eller ileum, men ikke endetarmen, er typisk for MC (2). Aftelignende eller dype, langsgående ulcerasjoner, brostein utseende og pseudopolypper (masser av arrvev som utvikler seg fra granulasjonsvev under tilhelingsfasen i gjentatte sykluser av ulcerasjoner, 21) er karakteristiske funn i tarmen til en pasient med MC (Fig.4) (20).

Et annet diagnostisk hjelpemiddel som kan benyttes i denne sammenheng er kapsel endoskopi (9). Denne metoden tilbyr en ikke-invasiv metode å undersøke de deler av tynntarmen som ikke kan bli sett med tradisjonell endoskopi (2,9,10) ved at pasienten svelger en kapsel med et montert kamera som vil fotografere innsiden av tarmen.

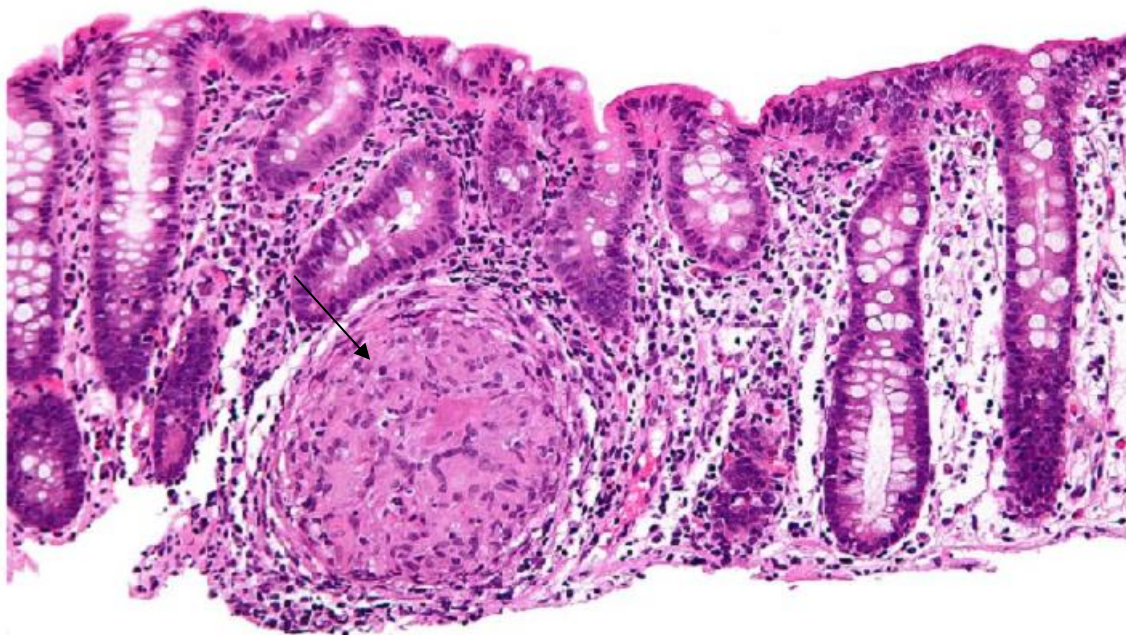


Figur 3 Kolonoskopi og gastroskopi viser flekkvis erythem, skjør mucosa, fortykkede folder, og ulcerasjoner i øsofagus, jejunum, and tykktarmen hos en pasient med MC (7).



Figur 4 Kolonoskopi viser brostein utseende på tarmen i en pasient med Morbus Crohns (20).

En biopsi er vanligvis nødvendig for å diagnostisere MC. Biopsien tas ofte under kolonoskopian (8). Er munnhulen involvert, kan biopsi også tas herfra, slik det ofte gjøres når orale ulcerasjoner er de første og eneste manifestasjon av sykdom. De typiske funnene i den histologiske undersøkelsen er tilstedeværelse av ikke-nekrosedannende granulomer (Fig.5) (1). Granulomer består av epiteloide celler og flerkjernede kjempeceller som er makrofager som har slått seg sammen (Fig.5). Granulomene ved MC nekrotiserer ikke i sentrum slik det ofte gjør ved andre granulomatøse inflammasjoner (f.eks. tuberkulose) (2). Dette bekreftes b.la. av en studie der biopsi materiale av åtte pasienter med Morbus Crohns ble undersøkt der det ble påvist granulomer uten nekrosdannelse hos alle åtte pasienter (100 %) (4).



Figur 5 Endoskopisk biopsi viser granulomatøs inflammasjon (pil) i colon til en pasient med Morbus Crohns (2).

Behandling

Det finnes ingen behandling som gir helbredelse for pasienter med Morbus Crohns. Dette er en kronisk immunsykdom som ikke kan kureres verken med medikamenter eller kirurgi, og som pasientene må forvente å leve med livet ut (17). Imidlertid finnes det tilfeller der remisjon er mulig, der tilbakefall kan hindres og symptomer kontrolleres (2). Dette gjøres ved hjelp av medikamenter, livsstil- og kostholdsendringer, reduksjon av stress og fysisk aktivitet (2).

Behandling av MC går først og fremst ut på å kontrollere de akutte symptomene ved sykdommen, og deretter oppnå remisjon (17). Det som blir brukt av medikamenter er antiinflammatorika (f.eks. aminosalisylate og omega-3 fettsyrer), immunosuppressiva (kortikosteroider, azathioprine and 6-mercaptopurine) og antibiotika som i flere studier har vist en gunstig effekt ved behandling av MC (17,18).

Aminosalisylate brukes til å behandle milde til moderate tilfeller av MC, mens kortikosteroidene brukes ved moderate eller alvorlige eksaserbasjoner av sykdommen (17). Bruk av kortikosteroider over lenger tid fører til bivirkninger, og etter akutt fase av sykdommen seponerer man derfor ofte steroidene og opprettholder remisjon kun med antiinflammatoriske, og noen ganger andre immunosuppressive medikamenter (17).

Fordi intestinal dysbiosis har blitt postulert som årsak til MC hos genetisk predisponerte individer, har flere studier sett på bruk av probiotika som adjuvant behandling til antiinflammatorisk og immunsuppressiv behandling (18,19). Den tenkte virkningsmekanisme av probiotika inkluderer konkurranse med enteropatogener, påvirkning av tarmepitelet og immunmodulering (18). Immunglobuliner testes også ut som alternativ behandling for noen spesifikke kasus uten sikre resultater (16).

Kirurgi er generelt kontraindisert (2), men utføres ved spesielle indikasjoner, slik som komplikasjoner av sykdommen (fisteldannelse, tarm obstruksjon, cancer) eller hvis ett bestemt område i tarmen ikke responderer på medikamentell behandling (17). Kirurgi vil imidlertid på ingen måte kurere sykdommen (17,18).

Referanser

1. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.
2. Crohn's disease. (10/10/2014) Wikipedia, the free encyclopedia Hentet fra http://en.wikipedia.org/wiki/Crohn's_disease
3. R Balfour Sartor. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology (2006) 3, 390-407. Hentet fra <http://www.nature.com/nrgastro/journal/v3/n7/full/ncpgasthep0528.html>
4. Harty S, Fleming P, Rowland M, Crushell E, McDermott M, Drumm B, Bourke B. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. Clinical gastroenterology and

hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2005 Sep; 3(9):886-91. PubMed PMID: 16234026.

5. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. (2010, sist revidert 03/07/2014).

DermNet NZ. Hentet fra <http://www.dermnetnz.org/systemic/ibd.html>.

6. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. World journal of gastroenterology: WJG. 2013 Dec 14;19(46):8571-9.

PubMed PMID: 24379574.

7. López MJC, Quinteiro LI, Torres FM, Prieto JMC. Read My Lips: Oral Manifestations of Systemic Diseases. The Journal of Pediatrics. Volume 163, Issue 6 , Pages 1784-1785, December 2013. Hentet fra [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(13\)00839-1/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(13)00839-1/fulltext)

8. Crohn's disease - Diagnosis. Diagnosing Crohn's disease. (sist revidert 20/05/2013). NHS Choices. Hentet fra <http://www.nhs.uk/Conditions/Crohns-disease/Pages/Diagnosis.aspx>

9. Hudesman D, Mazurek J, Swaminath A. Capsule endoscopy in Crohn's disease: Are we seeing any better? World Journal of gastroenterology. 2014 Sep 28;20(36):13044-13051.

PubMed PMID: 25278698.

10. Capsule endoscopy. (Sist revidert 5/10/2014). Wikipedia, the free encyclopedia. Hentet fra http://en.wikipedia.org/wiki/Capsule_endoscopy

11. Liverani E, Scaioli E, Cardamone C, Dal Monte P, Belluzzi A. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in the etiology of Crohn's disease, cause or epiphenomenon? World journal of gastroenterology: WJG. 2014 Sep 28; 20(36):13060-13070. PubMed PMID: 25278700. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278700>

12. Zemljic M, Pejkoivic B, Krajnc I, Lipovsek S. Biological pathways involved in the development of inflammatory bowel disease. Wien klinische Wochenschrift. 2014 Sep 26. PubMed PMID: 25256178.

13. Qin X. May bacterial or pancreatic proteases play a critical role in inflammatory bowel disease? World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014 Sep 21;20(35):12709-10. PubMed PMID: 25253982.

14. Årsaker til Crohns sykdom. (sist revidert 07/12/2012). Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet fra <http://nhi.no/sykdommer/mage-tarm/inflammatorisk-tarmsykdom/crohns-sykdom-arsaker-6160.html?page=3>

15. Crohns sykdom. (sist revidert 09/08/2013). Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet fra <http://nhi.no/foreldre-og-barn/ungdom/sykdommer/crohns-sykdom-2189.html?page=3>

16. Gomollón F. Developments in the treatment of inflammatory bowel disease: 2014 overview. 2014 Sep;37 Suppl 3:14-21. PubMed PMID: 25294262.
17. Management of Crohn's disease. (sist revidert 01/10/2014). Wikipedia, the free encyclopedia. Hentet fra http://en.wikipedia.org/wiki/Management_of_Crohn%27s_disease.
18. Carrière J, Darfeuille-Michaud A, and Nguyen HTT. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. World J Gastroenterol. Sep 14, 2014; 20(34): 12102–12117. PubMed PMCID: PMC4161797
19. Veerappan GR, Betteridge J, Young PE. Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. Current gastroenterology reports. 2012 Aug; 14(4):324-33. PubMed PMID: 22581276.
20. Bret A. Lashner . Crohn's Disease. (Jan, 2013). Cleveland Clinic- Senter for Continuing Education. Hentet fra <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/gastroenterology/crohns-disease/>
21. Pseudopolyps. (Sist revidert 24/8/2014). Wikipedia, the free encyclopedia. Hentet fra <http://en.wikipedia.org/wiki/Pseudopolyps>

4. Cyklisk nøytropeni

Zeinab Janabi

Nøytropeni er definert som en absolutt reduksjon i mengden av sirkulerende nøytrofile granulocytter i blodet. Nøytropeni klassifiseres i ulike typer, der noen typer er arvelige og andre er medikamentinduserte. Noen er født med tilstanden, andre utvikler den i løpet av livet. Tilstanden kan føre til alvorlige infeksjoner (4, 5).

Cyklisk nøytropeni, også kalt periodisk nøytropeni, er en sjelden type alvorlig nøytropeni karakterisert av en regelmessig syklus med betydelig reduksjon i antallet nøytrofile granulocytter i blodet. Syklusen har et intervall på omtrent 21 dager. Fasen med nøytrofil reduksjon varer i 3 - 6 dager og karakteriseres av residiverende orale ulcerasjoner, gingivitt, feber, redusert allmenntilstand, migrene, anoreksi og faryngitt (1, 2).

Etiologi

I følge noen studier er etiologien til cyklisk nøytropeni lite kjent (7). Andre hevder at den er autosomal dominant relatert til mutasjoner i ELA2 genet lokalisert på kromosom 19p13.3. Genet koder for nøytrofil elastase. Defekt i dette enzymet reduserer evnen til de nøytrofile forløperne å gjennomgå granulocyttopoiese (1, 8, 9). Det synes således å være en arvelig tendens (4, 7).

Patogenese

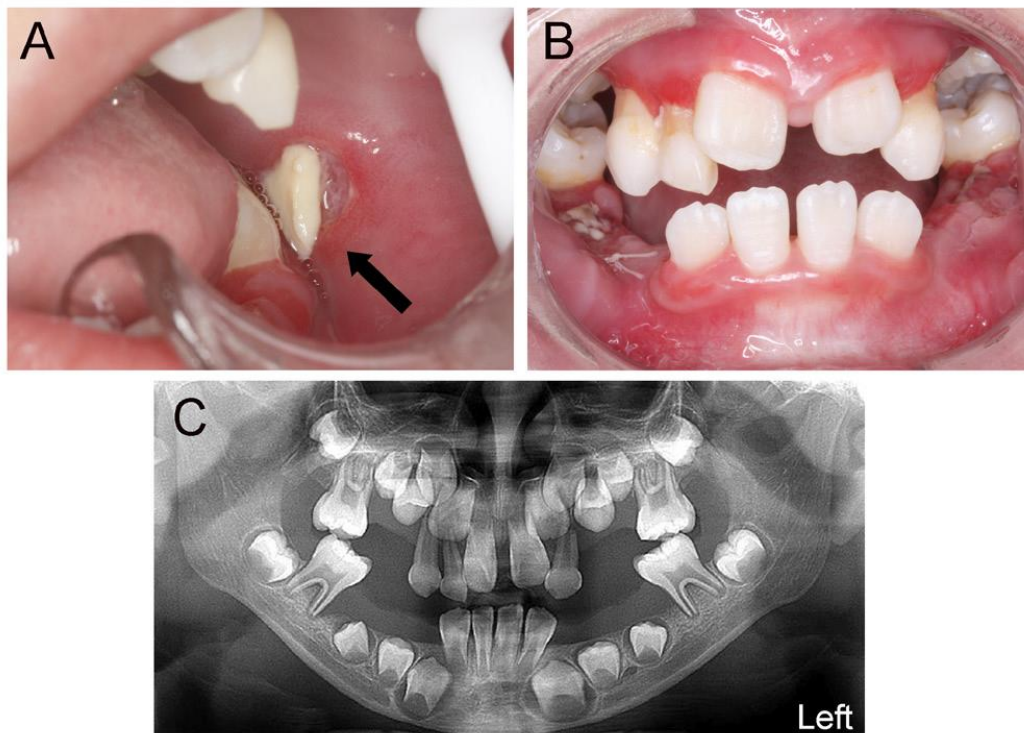
Undersøkelser av blodprøver viser en regelmessig syklus på 21 dager der nøytrofile granulocytter forsvinner fra blodet. Antallet nøytrofile granulocytter er hele tiden noe redusert, men i 3-4 dager forsvinner de helt fra blodet. Benmargstudier indikerer at selv umodne granulocytiske former forsvinner fra benmargen 3-4 dager før deres fravær fra blodet, altså når de kliniske tegnene oppstår (2).

Klinisk bilde

Cyklisk nøytropeni utvikles vanligvis i løpet av barndommen, men kan også forekomme i voksen alder (4, 7). Pasientene med denne tilstanden er vanligvis ikke så syke som man ville ha forventet ut ifra resultatene av blodprøvene (2).

Orale ulcerasjoner og marginal periodontitt er de symptomene som forekommer oftest ved cyklisk nøytropeni (7). Ulcerasjonene ligner på aftøse ulcerasjoner av major type. Begge er residiverende, selvbegrensende og dype med en diameter større enn 10 mm. Lokalisasjon, varighet og antall er ikke lik ved disse to tilstandene. De smertefulle ulcerasjonene hindrer pasientene i å opprettholde god munnhygiene. Periodontitten er like alvorlig som aggressiv periodontitt. Lommedybden kan være mer enn 4 mm. Sykdommen affiserer både det primære og sekundære tannsettet (Fig. 1) (1).

Ved 20 % av tilfellene er orale ulcerasjoner den eneste manifestasjonen (4, 7).



Figur 1 Orale manifestasjoner hos en 8 år gammel gutt med syklisk nøytropeni. A) En oral ulcerasjon i kinnslimhinnen (pil). B) Alvorlig festetap, gingival retraksjon og diffus hevelse i gingiva. C) OPG viser alvorlig festetap. Festetapet har nådd apeks på 46. (1)

Diagnostikk

Tannleger og tannpleiere spiller en viktig rolle i å oppdage tidlige tegn i munnhulen som kan avsløre bakenforliggende systemiske sykdommer. I kasus med unormal løsning av tenner og tap av periodontalt ben uten tydelig årsak bør tannleger vurdere ulike differensialdiagnoser. Videre undersøkelser bør utføres for å fastslå en endelig diagnose (4). Dårlig respons på systematisk periodontittbehandling bør også være et signal som ikke må ignoreres (2).

Det kreves at det tas ukentlige blodprøver, i minst 6 uker for å vise reduksjonen i antallet nøytrofile granulocytter (1, 3). En sykdomshistorie med residiverende infeksjoner og en varighet som samstemmer med den nøytrofile fasen bør indikere cyklisk nøytropeni. Derfor er en serie med gjentatte blodprøver og kjennskap til sykehistorien avgjørende for å kunne diagnostisere cyklisk nøytropeni (1). I tillegg må det påvises at antallet nøytrofile granulocytter er mindre enn $0.2 \times 10^9 /L$ under den nøytrofile fasen.

Behandling

All forebyggende tannbehandling er viktig for å minske nødvendigheten for operativ tannbehandling. Det bør tilrettelegges tiltak som hindrer utvikling av nye intraorale infeksjoner og som holder andre under kontroll. Det har blitt bevist at kontinuerlig fjerning av plakk og tannsten, bruk av antiseptiske midler og systematisk periodontittbehandling hos pasienter med cyklisk nøytropeni har hjulpet i å minimalisere graden av periodontal destruksjon (1, 6).

All omfattende tannbehandling bør unngås i den nøytrofile fasen på grunn av redusert immunforsvar hos pasienten. Oral kirurgi eller omfattende behandling bør utføres under et antibiotika regime og bruk av kortikosteorid terapi (4, 7).

Rekombinant humant granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er en behandlingstype som har gitt vellykket resultat for å øke de nøytrofile nivåene (Fig. 2). G-CSF gis tre ganger per uke. G-CSF er en hematopoietisk vekstfaktor som stimulerer proliferasjon og differensiering av nøytrofiler. Den biologiske effekten til G-CSF medieres via binding til høy-affinitet reseptorene på overflaten til nøytrofile granulocytter (1, 5).



A



B

Figur 2: Oral ulcerasjon hos en 6 år gammel jente. A: Dyp, smertefull ulcerasjon på tungen før G-CSF behandling. B: Tilheling av nøytropeni ulcerasjon på tungen etter en kortvarig G-CSF behandling. (5)

Referanser

1. Chen Y, Fang L, Yang X. Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis. The journal of clinical pediatric dentistry. 2013 Spring;37(3):307-8. PubMed PMID: 23855177
2. Gorlin RJ, Chaudhry AP. The oral manifestations of cyclic (periodic) neutropenia. Does periadenitis mucosa necrotica recurrens (Sutton) exist? A need for reevaluation. Archives of dermatology. 1960 Sep; 82:344-8. PubMed PMID: 13851317
3. Manifestations in the oral cavity in diseases of the blood in children. Tactics children's dentist.
http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/stomat_ter_dit/classes_stud/en/stomat/ntn/Child%20therapeutic%20dentistry/5/10.%20Manifestations%20of%20blood%20diseases.htm (17.06.2014)
4. Tirali RE, Yalçınkaya Erdemci Z, Çehreli SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. The Turkish journal of pediatrics. 2013 May-Jun;55(3):241-5. PubMed PMID: 24217068
5. Hastürk H, Tezcan I, Yel L, Ersoy F, Sanal O, Yamalik N, Berker E. A case of chronic severe neutropenia: oral findings and consequences of short-term granulocyte colony-

stimulating factor treatment. Australian dental journal. 1998 Feb;43(1):9-13. PubMed PMID: 9583218

6. Mancheno Franch A, Gavalda Esteve C, Sarrion Peres MG. Oral manifestations and dental management of patients with leukocyte alterations.
7. Scully C, Macfadyen E, Campbell A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. British journal of oral surgery. 1982; 20:96-101.
8. HF Amundsen, A Stray-Pedersen, GE Tjønnfjord, TG Abrahamsen. Kronisk nøytropeni – inndeling og behandling. Tidsskrift for den norske legeforening. <http://tidsskriftet.no/article/758544>. (01.08.2014)
9. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.
10. Bolyard AA, Cottle T, Edards, Kinsey S, Schwinzer B, Zeidler. Types of Severe Chronic Neutropenia. Neutropenia Support Association Inc. <http://www.neutropenia.ca/about/types-of-neutropenia#congenital> (17.08.2014)

5. Erytema multiforme

Amna Tariq

Erytema multiforme (EM) er en hypersensitivitetsreaksjon av immunologisk årsak, der hvor immunkomplekser dannes og påfølgende vevsskade oppstår. Tilstanden ses hyppigst hos ungdom og unge voksne, i 20-40 års alderen (8,3). Tilstanden inndeles i tre former for eksudativ EM: Toxic epidermal necrolysis (TEN) eller Lyell's syndrome, Erytema multiforme major (EMM, ofte identifisert med Stevens -Johnson Syndrom) og Erytema multiforme minor (EMm), etter synkende alvorlighetsgrad (4,5).

Etiologi

EMM og EMm består av karakteristiske hudutslett, med eller uten orale eller andre mukøse membran forandringer, indusert av legemiddelinntak eller infeksjoner forårsaket av Herpes simplex virus (HSV 1- og 2) eller *Mycoplasma pneumonia* (3,4,8). I en studie kommer det frem at 71 % av EMM og EMm skyldes en HSV infeksjon (4). Når HSV er innblandet er diagnosen Herpes assosiert erytema multiforme (HAEM) (3).

EM kan også forårsakes av ulike påvirkninger som infeksjøs agens, legemidler og tilsetningsstoffer i matvarer (6). 50 % av tilfellene er av ukjent etiologi, med stress og emosjonelle faktorer som den nest største årsak (6). Enkelte kliniske rapporter bekrefter en sammenheng mellom alkoholinntak og manifestasjoner av EM (10). Andre utløsende faktorer omfatter medikamenter som sulfonamider, NSAID-er, penicilliner og antiepileptika. Mindre vanlig er genetiske faktorer, neoplastiske tilstander (nyre - og mage karsinom), autoimmune sykdommer (inflammatorisk tarmsykdom) og strålebehandling (7). Visse humane leukocyt antigen (HLA) fenotyper, slike som HLA-36 og HLA-35 kan disponere for utvikling av recidiverende EM, sammen med respons på ulike stimuli (7).

Patogenese

Den eksakte patogenese er uklar. Det foreslås at EM skyldes en T-celle mediert immunrespons mot det utløsende agens. T-cellene vil være cytotoksiske overfor keratocytene.

Dette gir i neste omgang subepitelial og intraepitelial blæredannelse, som igjen fører til blemmer og ulcerasjoner (6,9).

En teori er at sykdomsutviklingen starter med en HSV infeksjon av epiteliale hudceller og senere av sirkulerende mononucleære CD34 celler (Langerhanske forløpere). Disse transporterer HSV-DNA fragmenter til hudområder, der en immunmediert epidermal skade forekommer pga produksjon av interferon gamma (IFN- γ) (6,7). IFN- γ generert som respons, oppregulerer cytokiner og kjemokiner. Disse forsterker den kutane inflammasjonen, med en økning av sirkulerende leukocytter, monocytter og natural killer (NK) celler og rekruttering av autoreaktive T-celler mot epidermis (7,9). Utfallet er en epidermal ødeleggelse som følge av lysis av omkringliggende keratinocytter, frigjøring av ulike cytotoksiske faktorer, keratinocyt vekst stopp og apoptose (7).

Ved legemiddel assosiert EM bidrar den reaktive legemiddel metabolitten til sykdomsutvikling. Tumor nekrose faktor alfa (TNF - α) frigjort av keratinocytter, makrofager og monocytter induserer apoptose av keratinocytter og gir vevsskader (6). I tillegg virker perforin og granzyme B inn og forårsaker epitel ødeleggelse, med involvering av CG81 T-celleangrep (7,9).

Klinisk bilde

Target eller iris forandringer betraktes som de klassiske hudmanifestasjoner ved EM (Fig. 1b). Disse karakteriseres av erytematøse ringer separert av sirkler med tilnærmet lik normal farge, med størrelse på 2 - 20 mm. Skorpedannelse og blæredannelse kan av og til forekomme i midten av hudlesjonene, noe som resulterer i konsentriske ringer som ligner "bull's eye" (target lesion). Manifestasjonene er ofte symmetrisk på ekstremiteter og er som oftest asymptomatiske (Fig. 1a). Følelse av svie og kløe er blitt rapportert. Mindre vanlige hudmanifestasjoner av EM er maculer, papler, vesikler, bullae og urtikaria. Fullstendig tilheling skjer av seg selv, i løpet av 1 - 4 uker, uten arrdannelse (6,7,13).

Oral slimhinne kan også være affisert ved EM. Utseendet til de orale manifestasjonene kan variere, fra diffust oral erytem til multiple overfladiske ulcerasjoner. Initialt kan vesikler og bullae også være tilstede. Alle områder i munnhulen kan rammes. Oftest er kinnslimhinnen, ganen og tungen affisert (Fig. 3). I de fleste tilfeller er leppeforandringer blitt observert, med

hemorragiske skorpedannelser på leppene (Fig. 2a, 2b). Mild til alvorlig oral og perioral smerte kan påvirke tale, spising og væske inntak. Leppe og orale ulcerasjoner tilheler uten arrdannelse (3,7).

TEN karakteriseres av erythematøse flekker, hudpåvirkning ved atypiske steder, alvorlige slimhinne erosjoner og bullae og epidermal avløsning i over 30 % av hudoverflate (5).

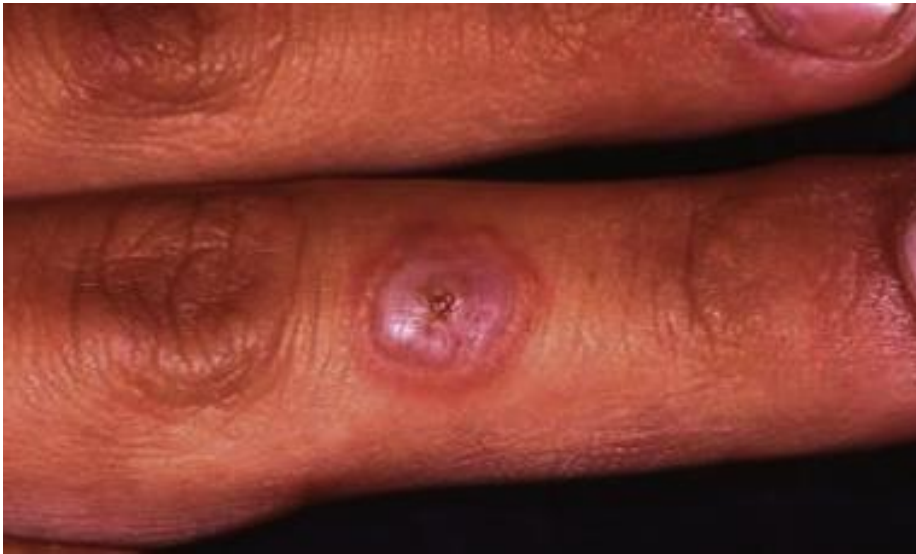
SJS er en mer alvorlig og generalisert form av EM, som involverer hud, orale mucosa, conjunctival - og genital slimhinne (8).

Minor formen er akutt og selvbegrensende, og kan være episodisk eller residiverende. Bull's eye dekker symmetrisk over 10 % av kroppsoverflaten (BSA= body surface area). Slimhinner er av og til involvert, hovedsakelig den orale slimhinnen, med erytem, vesikler og ulcerasjoner. Leppene er affisert i nesten alle tilfeller, med skorpedannelse (5). Slimhinnene i munnhulen, nese, øyne og genitalia kan også påvirkes. På huden finner man symmetriske papler, som senere utvikler seg til "target" eller "iris" lesjoner med en erytematøst periferi og en sentral sone av nekrose. Forandringene vises vanligvis bilateralt på ventral flater av hender og føtter (Fig. 1a,1b)(2).

Major formen går også tilbake, men er noen ganger residiverende. Denne affiserer også over 10 % av kroppsoverflaten, men er alvorligere enn minor formen. SJS oppfattes av noen forfattere til å være den samme sykdommen som EM Major, mens andre oppfatter det som en distinkt separat tilstand (5,10).



Figur 1a “Target lesions” på hender og føtter ved erytema multiforme (6).



Figur 1b Hudffeksjon ved EM, i form av “target lesions” på fingrene (7).



Figur 2a Leppeaffeksjon ved Erytema multiforme minor (3).



Figur 2b Leppeaffeksjon ved Herpes assosiert erytema multiforme (3).



Figur 3 Hemorragiske skorper på lepper og ulcerasjoner på tungen ved EM (7).

Diagnostikk

Diagnosen av EM er hovedsakelig basert på den anamnetiske og kliniske presentasjonen, siden histopatologiske og laboratoriske undersøkelser er relativt uspesifikke (7). Diagnosen settes vanligvis ved utelukkelse av andre sykdommer, ved gjennomgang av sykehistorie og grundig klinisk undersøkelse (4,5).

Biopsier foreslås kun ved tidlige vesikulære manifestasjoner, ikke ved de ulcererte forandringer, siden det histopatologiske utseendet da er uspesifikt (6,8). Histopatologiske undersøkelser kan vise typiske forandringer. Direkte og indirekte immunofluorescens hjelper lite, men kan utelukke andre vesikubulløse tilstander (4). Farging og histologiske undersøkelser viser ofte intraepitelial ødem og spongiose tidlig, med satellittcelle nekrose (enkelte eosinofile nekrotiske keratinocytter omgitt av lymfocytter), degenerasjon av basalmembranen, og alvorlig papillær ødem med subepitelial eller intraepitelial blæredannelse. Man ser en intens lymfatisk infiltrasjon i basalmembranen og forekomst av IgM, C3 og fibrin på disse stedene (7).

For å differensiere Herpes assosiert EM minor / EMM fra legemiddelassosiert EM minor/ EM major og SJS, kan påvisning av intralesjonal HSV-DNA via PCR, samtidig som immunhistokjemi av IFN- γ og TNF- α være brukbare tester (6,7). Tilstedeværelsen av forhøyet serum - IgM støtter også diagnosen av HSV induert EM (2).

En blodtelling er i utgangspunktet til liten hjelp. Ved alvorlig EM, SJS og TEN er det en økning i senkningsreaksjon (4). En komplett blodprosent; måling av urea og elektrolytter, senkning (SR) og leverfunksjonstester, sammen med HSV og mycoplasma serologi og mikrobielle kulturer fra blod, spytt, og erosive områder bør tas ved alvorlige tilfeller (11). Hudtester kan være til hjelp ved identifisering av forårsakende agens (6).

Behandling

Behandling av EM varierer i henhold til sykdommens alvorlighetsgrad. Fullstendig helbredelse av manifestasjoner ved EM kan ta opptil 3 til 6 uker, og sykdommen kan residivere (7). Det er ingen behandling som forutsigbart endrer det kliniske forløpet av EM.

Behandling av minor formen av EM fokuserer på symptomatisk lindring ved hjelp av anti-inflammatoriske, bedøvende eller smertestillende midler (7). Antiseptiske munnskyllemidler kan også brukes (1,7,10).

Ved den alvorligste formen for EM, kan omfattende ulcerasjoner forekomme, noe som bidrar til vanskeligheter med å innta mat (7). Systemiske steroider kan da anbefales i samråd med en lege, avhengig av etiologi og alvorlighetsgraden av sykdommen. Den mest brukte steroidtypen er prednison 40 til 60 mg per dag, i løpet av 2 til 4 uker. I noen tilfeller kan systemisk steroid bruk delvis undertrykke sykdomsaktivitet, men samtidig øke risikoen for at sykdommen blir kronisk, og forlenge varigheten av angrepene (7,10).

Avhengig av tilfellet, kan residiv av EM unngås ved bruk av antiviral terapi eller immunosuppressiv behandling (7). Kontinuerlig antiviral terapi er effektiv for forebygging av residiverende HSV-assosiert EM. En 6-måneders behandling av enten acyclovir, valacyclovir eller famciclovir har blitt foreslått. Støttende behandling bør gis i form av en flytende diett, intravenøs væsketilførsel, elektrolytter og ernæringsmessig støtte (1,7,10). Andre anbefalte behandlinger for pasienter med alvorlig residiverende EM som ikke responderer på kontinuerlig systemisk antiviral behandling er azatioprin, mycophenolate mofetil eller dapson. Data om nytten av disse medikamentene er begrenset (7).

Referanser

1. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.
2. Oliveira, L.R. and S. Zucoloto, 2008. Erythema Multiforme Minor: A Revision. American journal of infectious.diseases. 4: 224-231.
3. Osterne RL, Matos Brito RG, Pacheco IA, Alves AP, Sousa FB. Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection: a case report. Journal (Canadian Dental Association).2009 Oct; 75 (8): 597-601. PubMed PMID: 19840503.
4. AL-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2007 May; 103: 642–654 (10.09.14: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210406010043>).
5. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. Clinical and

experimental dermatology.2009 Apr; 34(3):289-94. PubMed PMID: 19309371.

6. Patil B, Hegde S, Naik S, Sharma R. Oral blistering - report of two cases of erythema multiforme & literature review. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2013 Sep;7(9):2080-3. PubMed PMID: 24179950.

7. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. Dental clinics of North America.2013 Oct;57(4):583-96. PubMed PMID: 24034067.

8. Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ. The patient with recurrent oral ulceration. Australian Dental Journal.2010 June; 55: 14-22. (10.09.14: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1834-7819.2010.01195.x/abstract>).

9. Satpute P, Yadav L, Ahmed R, Kashid A, Peter K. Herbal toothpowder induced erythema multiforme. Journal of clinicals and diagnostic research: JCDR. 2014 Mar;8(3):275-6. PubMed PMID: 24783158.

10. Kohli PS, Kaur J. Erythema multiforme-oral variant: case report and review of literature. Indian journal of otolaryngol and head neck surgery: official publication of the Association of the Otolaryngologists of India. 2011 Jul;63(Suppl 1):9-12. PubMed PMID: 22754823.

11. Scully C1, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. The british journal of oral & maxillofacial surgery. 2008 Mar;46(2):90-5. PubMed PMID: 17767983.

12. Holm CL, Rønnevig JA. Kutane legemiddelreaksjoner. Tidsskrift for Den norske lægeforening Nr.18-22, 2005; 125:2483 – 7.

13. Holsen DS, Johannessen AC. Sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne Tidsskrift for Den norske lægeforening Nr. 9 – 27. 2006; 126:1214 – 7.

6. Cøliaki og Dermatitis herpetiformis

Amna Tariq

Cøliaki er en autoimmun inflammatorisk sykdom i tynntarmen som skyldes inntak av gluten hos genetisk disponerte personer (1,4). Enkelte studier fra USA tyder på at forekomsten av cøliaki er cirka ett tilfelle per 250 individer, mens andre studier fra både USA og Europa anslår at forekomsten er 3 til 13 tilfeller per 1000 (1,14). På individuell basis er cøliaki prevalensen høyere hos kvinner enn hos menn over hele verden, med et gjennomsnittsforshold på 2:1 (4).

Etiologi

Aktuelle studier tyder på at miljømessige og genetiske faktorer kan spille en rolle for patogenesen av cøliaki, på grunn av familiær tendens (2,14). Glutenholdige matvarer, slik som rug, bygg og hvete, er mye brukt i produksjonen av bearbeidede matvarer, inkludert bakevarer, pasta, frokostblandinger, supper, sauser, snacks og bearbeidet kjøtt (3). Disse kan være giftige for tarmslimhinnen til cøliakipasienter på grunn av sitt høye glutamin og prolin innhold, mens prolaminer i ris og mais er ikke-toksisk på grunn av et lavere innhold av disse to aminosyrene (4). Andre studier har vist at havre prolaminer, som har en mellomliggende glutamin og prolin sammensetning, er ikke giftige. Bare inntak av store mengder av denne kornblandingen kan fremkalle skader i tynntarmen til cøliaki pasienter (4). I tillegg til gluten inntak, er det flere kjente miljøfaktorer som virker inn. Blant disse er spisemønsteret, samt tidlige infeksjoner, tarmens mikroflora hos spedbarn og mengde, i tillegg til tidspunkt for første gluten eksponering (14).

Forskere tror at det er en kombinasjon av flere gener som disponerer for cøliaki, blant annet gener som koder for vevstypene HLA DQ2 og HLA DQ8 (4,13,14). En forandring i den terminale delen av kromosom 5 har blitt identifisert som en risikofaktor for både symptomatiske og asymptomatiske former av cøliaki, mens en endring i den terminale delen av kromosom 11 differensierer muligens de to formene fra hverandre (4). Dermatitis herpetiformis (DH) er assosiert med de samme HLA-typer som cøliaki, særlig HLA-DR3-DQ2, som kodes av gener i et genkompleks på kromosom 6, blant annet allelene DQA1*0501 og DQB1*02 (18).

Patogenese

En hypotese foreslår at immunmediert skade av tynntarmslimhinne ved T-lymfocytter innenfor krypteepitelet kan være den primære faktoren i patogenesen av cøliaki. Andre forskere har foreslått at visse virus, slik som adenovirus A12, kan spille en rolle. I tillegg har direkte slimhinnetoksisitet ved gliadin blitt foreslått som en mekanisme til sykdomsprogresjon (3).

HLA-klasse 2 molekylerne blir uttrykt på overflaten av antigen-presenterende celler i lamina propria i tarmen og er ansvarlige for å overføre gliadin peptider til CD4 + T-celler, og fremkalle en gliadin spesifikk immunrespons (14,1,12). Dette fører til økt produksjon av cytokiner som rekrutterer ikke-spesifikke effektorceller. Disse mekanismene er ansvarlige for initiell vevsskade av tynntarmslimhinnen (4,5,12).

De toksiske fraksjoner i gluten er en blanding av proteiner som kalles gliadiner, som er rike på glutamin og prolin rester, som en frisk human tarm ikke fullt ut kan nedbryte. Dette resulterer i at noen intakte gliadinpeptider forblir igjen i lumen, mens andre krysser tarmbarrieren. Disse fragmentene kommer i kontakt med enzymet transglutaminase (TG), som deaminerer dem. Denne prosessen omgjør glutaminrester til glutaminsyrerester, og genererer peptider til å reagere med HLA DQ2 eller DQ8 molekyler (14,1,12).

Plasmacellene produserer IgA og IgG mot en rekke antigener, inkludert transglutaminase, endomysium, gliadin, og reticulin. Lokale lymfokiner tiltrekker betennelsesceller (1). Denne intense lokale betennelsesreaksjonen produserer villøs utflating karakteristisk for cøliaki. Dette fører til dårlig opptak av mikronæringsstoffer (f.eks. vitaminer og mineraler) og makronæringsstoffer (f.eks. proteiner, karbohydrat, fett)(1).

Patogenesen ved cøliaki uten dermatitis herpetiformis ser ut til å være identisk med patogenesen ved subkliniske tarmforandringer ved dermatitis herpetiformis (18).

Klinisk bilde

Den "klassiske" formen opptrer vanligvis i barnedommen og manifesterer seg som mistriksel, diare, abdominal oppblåsthet, forsinket utvikling og alvorlig underernæring (1). Eldre barn kan presentere seg med kortvoksthet eller tannemaljedefekter (1,5). Tannemaljedefekter og

aftøse sår er de mest vanlige og veldokumenterte orale manifestasjonene. Flere studier har bekreftet forekomsten av disse manifestasjonene hos både barn og voksne med cøliaki (5). Cøliaki kan utvikles i alle aldre når fast føde introduseres i kosten. Hvis cøliaki viser seg hos barn mens de permanente tennene er under utvikling (før 7 års alderen), kan abnormiteter i den dentale emaljestrukturen forekomme (5). Disse feilene ses oftest i det permanente tannsett og har en tendens til å dukke opp symmetrisk og kronologisk i alle kvadranter, med flere defekter i overkjevens og underkjevens fortenner og jeksler (Fig.1-3). Både hypoplasi og hypomineralisasjon av emaljen kan forekomme. Et bånd av hypoplastisk emalje, ofte med intakte spisser er vanlig (5).

Hos voksne hvor mage-tarmkanal er involvert, kan cøliaki manifestere seg som diaré, forstoppelse, eller vise andre symptomer på malabsorpsjon, som oppblåsthet, luft, eller raping. Tretthet, depresjon, fibromyalgi lignende symptomer, aftøs stomatitt, skjelettsmerter, dyspepsi, gastroøsofageal refluks, og andre uspesifikke symptomer kan også forekomme (1,5).

Færre enn 10 prosent av voksne med gluten sensitiv enteropati har også dermatitis herpetiformis. Denne hudtilstanden kan bli feildiagnostisert som atypisk psoriasis eller uspesifikk dermatitt (1). Utslett av DH er intenst kløende og oppstår vanligvis på baksiden, sete, knær og albuer (Fig.5,6) (3,8).

Cøliaki kan inndeles i klassisk (typisk), subklinisk (atypisk eller mono-symptomatisk), og stille (asymptomatisk) form (4). Den klassiske form er kjennetegnet ved den typiske malabsorpsjon med diaré, flatulens, vekttap, tretthet, oppkast, magesmerte og brekninger, og alvorlig tarmskade som påvirker et stort område av tynntarmen (4). I subklinisk form er de gastrointestinale manifestasjoner milde eller fraværende og er ofte helt overskygget av ekstraintestinale symptomer (4). Pasienter i denne gruppen har en isolert jernmangel anemi, uforklarlig folsyremangel og et hemorragisk syndrom forårsaket av vitamin K-mangel. Atypisk cøliaki kan være tilstede med bare psykiatriske og nevrologiske symptomer (4,5).

Dysfunksjon av reproduksjonssystemet kan også være et tegn på cøliaki. Hos kvinner er det tendenser til sen menarche, amenoré, tidlig menopause og infertilitet (4,5).

Cøliaki er to til fem ganger mer vanlig hos barn enn voksne. Klassisk cøliaki med gastrointestinale symptomer er vanligere hos barn, mens nonklassisk cøliaki dominerer hos voksne (15).



Figur 1-3 Emaljedefekter ved cøliaki (5).



Figur 4 Aftøse sår i kinnslimhinnen ved cøliaki (5).



Figur 5 Hudaffeksjon ved dermatitis herpetiformis (19).



Figur 6 Eksempel på utslett ved dermatitis herpetiformis: grupperte vesikler, erosjoner med kruster, erytem, papler og spettet erytem (18).

Diagnostikk

Serologisk testing for antistoffer mot endomysium, transglutaminase, og gliadin bør vurderes hos pasienter som har økt genetisk risiko for cøliaki, og hos pasienter som har kronisk diare, uforklarlig anemi, kronisk tretthet eller uforklarlig vekttap (1). Med andre ord kan serologi identifisere cøliaki i en tidlig fase, før det kliniske bildet opptrer (4,13). Den beste strategien for cøliakisk serologisk screening er påvisning av IgA vevs transglutaminase antistoffer (tTGA). IgG tTGA bør kun brukes for å påvise cøliaki hos pasienter med IgA-mangel, en tilstand strengt relatert til cøliaki (4,13).

Før i tiden, straks etter at cøliaki ble anerkjent som en ny sykdom, var diagnosen utelukkende basert på funn av villøse atrofi på en tynntarmsbiopsi (4). I dag utføres tarmbiopsi kun hos pasienter med alvorlig malabsorpsjon (4).

Et annet diagnostisk verktøy er genetisk testing. HLA-testing bør ikke utføres ved alle cøliaki tilfeller, men det er sterkt indikert når cøliaki diagnosen er kontroversiell (på grunn av en uoverensstemmelse mellom histologi og serologiske resultater) og hos førstegradsslektninger av cøliaki pasienter. En positiv test alene er aldri diagnostisk for cøliaki fordi ca 30 % av den generelle befolkningen viser samme HLA mønster som cøliaki pasienter. Den viktigste kliniske betydningen av testen er når resultatet er negativt, for å kunne utelukke en eventuell diagnose (4,13).

Dermatitis herpetiformis er ”hudens cøliaki”. En hudbiopsi bidrar til å bekrefte diagnosen (5). Diagnosen blir fastslått ved påvisning av granulære IgA-nedslag i dermale papiller ved immunfluorescensundersøkelse av hudbiopsi. Normal hud fra friske personer og pasienter med cøliaki inneholder ikke IgA- nedslag (18).

Behandling

Cøliaki behandles med en streng glutenfri diett for livet, inkludert avholdenhet fra hvete, rug, bygg, spelt, kamut, bestemte hvetetyper, grønn spelt, og produkter som inneholder disse ingrediensene (13,15). En slik diett resulterer i tilheling av slimhinner, oppløsning av den malabsorptive tilstanden og reversering av de fleste, om ikke alle, effekter av cøliaki (1).

Referanser

1. Harrison MS, Wehbi M, Obideen K. Celiac disease: more common than you think. *Cleveland Clinic journal of medicine*: 2007 Mar;74(3): 209-15. PubMed PMID: 17375801.
2. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002 Oct;94(4):474-8. PubMed PMID: 1234923.
3. Zarkadas M, Dubois S, MacIsaac K, Cantin I, Rashid M, Roberts KC, La Vieille S, Godefroy S, Pulido OM. Living with coeliac disease and a gluten-free diet: a Canadian perspective. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013 Feb;26(1):10-23. PubMed PMID: 23157646.
4. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011 Mar;8(2):96-102. PubMed PMID: 21278763.
5. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2011;77:b39. PubMed PMID: 21507289.
6. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdoway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210-28. PubMed PMID: 24917550.
7. Rodrigo L. Celiac disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006 Nov 7;12(41):6585-93. PubMed PMID: 17075969.
8. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2013 Dec 6;110(49):835-46. PubMed PMID: 24355936.
9. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatrics*. 2014 Mar;168(3):272-8. PubMed PMID: 24395055.
10. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2014 Jan 15;89(2):99-105. PubMed PMID: 24444577.

11. Gjersvik PJ, Rønnevig JR. Dermatitis herpetiformis. Tidsskrift for Den norske lægeforening 2003; 123:3234 – 6
12. Nelsen DA. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): More Common Than You Think. American Family Physician. 2002 Dec 15;66(12):2259-2266

7. Oral Lichen Planus

Zeinab Janabi

Lichen planus er en kronisk, inflammatorisk mukokutan sykdom som ofte affiserer oral mukosa. De fleste med oral lichen planus (OLP) vil ikke ha kutan lichen planus eller lichen planus i andre slimhinner. Dette kan kalles for «isolert» OLP (3). OLP forekommer både hos kvinner og menn, vanligvis i aldersgruppen 30 – 70 år. Barn og ungdommer er sjelden affisert med OLP (1).

Etiologi

Sykdomsetiologien er fortsatt uklar, men OLP har blitt assosiert med flere sykdomsprosesser og agenser slik som virale og bakterielle infeksjoner, autoimmune sykdommer, medikamenter, vaksinasjoner og dentale fyllingsmaterialer (3).

Det er ofte rapportert i litteraturen en assosiasjon mellom hepatitt C og OLP. Denne assosiasjonen ser ut til å forekomme oftest i Asia og middelhavslandene (1, 2). I en systematisk oversiktsartikkel gjort av Lodi et al. viste resultatene en signifikant forskjell hos pasienter med hepatitt C og lichen planus, sammenlignet med kontrollgruppen. Allikevel, viser andre studier gjort i England, Amerika og Frankrike ingen assosiasjon mellom OLP og hepatitt C (2).

Flere studier har rapportert en assosiasjon mellom *Helicobacter pylori* og OLP (3). En forhøyet prevalens av candida infeksjoner ved erosiv lichen planus har også blitt diskutert i litteraturen (3). Genetisk disposisjon ser ut til å spille en rolle ved OLP patogenesen siden flere familiære tilfeller har blitt rapportert (2, 3). En assosiasjon mellom stress, angst og OLP har også blitt nevnt i litteraturen.

Patogenese

Ut ifra litteraturen så blir det foreslått at OLP er en T-celle-mediert autoimmun sykdom der cytotoksiske CD8⁺ T celler utløser apoptose av basalcellerne i det orale epitelet. Disse CD8⁺ T cellene blir stimulert av et til nå uidentifisert selvantigen (2).

Patogenesen involverer muligens både antigen-spesifikke og ikke-spesifikke mekanismer (4,10). Antigen-spesifikke mekanismer i OLP inkluderer antigenpresentasjon av basale keratocytter og dermed CD8+ T celler som vil være cytotoksiske ovenfor basallaget. Ikke-spesifikke mekanismer inkluderer mastcelle degranulering og aktivering av matriks metalloproteinase i OLP lesjoner (4). Det er ukjent hva som setter i gang disse prosessene.

Klinisk bilde

Lichen planus kan både affisere hud (Fig. 1) og oral slimhinne. Seks ulike typer OLP har blitt beskrevet hvor de hvite formene inkluderer retikulær, papulær, og plaqueform, mens de røde formene inkluderer erosiv (ulcerert), atrofisk (erythematøs) og bulløsform (Fig. 3, 4, 5) (2).

Den retikulære formen er den mest vanlige typen OLP (Fig. 2). Den ser ut som et nettverk med sklerotiske linjer og en erythematøs grense, kjent som Wickham's striae. Dette nettverket er typisk lokalisert bilateralt på buccale slimhinne, overgangsfold og gingiva. Lokalisasjoner slik som tunge, gane og lepper er mindre vanlige (5).



Figur 1 Kutan lichen planus på fleksorsiden av h ndleddet. Tilstanden fremtrer som lilla, mangelantete, plakkli nende for ndringer. (5)



Figur 2 Retikulær lichen planus som involverer munnslimhinnen. De hvite linjene ses tydelig. (5, 7)



Figur 3 Erosive oral lichen planus som involverer den buccale munnslimhinnen. Tilstanden er karakterisert med erytematøse og pseudomembranøse områder. (5)



Figur 4 Plaque-type variant av retikulær oral lichen planus med erosive områder som involverer dorsum lingua. (5)



Figur 5 Lichen planus med lineær erosiv ulcerasjon på den ventrale overflate av tungen. Den omliggende slimhinnen er atrofisk og erytematøs med svært svake retikulære striae. (7)

Diagnostikk

Diagnostisering av OLP bør starte ved å ta opp sykehistorie og utføre en klinisk undersøkelse. En eventuell lichenoid reaksjon bør utelukkes. En lichenoid reaksjon har samme kliniske og histologiske utseendet som OLP, men med kjent etiologi. Det bør gjøres en vurdering av allergifremkallende eller irriterende faktorer slik som restaureringsmaterialer, komposittfyllinger, amalgamfyllinger, dårlig tilpassede proteser, munnskyllemidler, medikamenter og lignende.

For å bekrefte diagnosen OLP bør det utføres biopsi (8). Ved retikulær lichen planus er det ikke nødvendig med biopsi eller videre undersøkelse grunnet formen er patognomonisk. Diagnosen kan da stilles på bakgrunn av det kliniske utseendet.

Behandling

Målet med å behandle OLP er å eliminere erytematøs mukosa og ulcerasjoner, lindre symptomer og redusere risikoen for cancer (3,7). Dette betyr at kun atrofisk, erosiv, bulløs eller symptomatisk OLP blir medisinsk behandlet (7).

Optimalisering av oral hygiene er fundamentalt ved behandling av OLP. Dette på grunn av at tannstein og plakk kan stimulere den intraorale inflammasjonen og dermed eksaserbasjonen av OLP (9).

Topikale kortikosteroider er førstevalget ved behandling av OLP. Betamethasone valerate, clobetasol-17-propionate og fluocinonide er de eneste kortikosteoridene med tilstrekkelig

dokumentasjon på å gi bedre effekt enn placebo behandling av OLP (6). Ved mer alvorlige tilfeller kan systemisk kortikosteroidbehandling tas i bruk. Når OLP ikke responderer på kortikosteroider, bør immunsuppressivbehandling slik som cyclosporiner og tacrolimus prøves ut.

Antimykotisk behandling bør brukes på pasienter som har candida og OLP. Bruk av topikale og systemiske retinoider bør vurderes når kortikosteroider og immunsuppressivbehandling ikke gir tilstrekkelig effekt. CO₂ laser kan også vurderes når OLP responderer dårlig på andre topikale og systemiske terapier (8).

Det er også viktig å huske på forholdet mellom stress og inflammatoriske mukokutane sykdommer. Regelmessige øvelser, meditasjon og hypnose kan være til hjelp for å berolige og rebalansere den inflammatoriske responsen som forårsaker den mukokutane sykdommen (8).

Referanser

1. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dental clinics of North America*. 2014 Apr;58(2):299-313. PubMed PMID: 24655524
2. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*. 2007 Jun;49(2):89-106. PubMed PMID: 17634721
3. Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2010 Winter;4(1):3-9. PubMed PMID: 22991586
4. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002;13(4):350-65 PubMed PMID: 12191961
5. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *Journal of Canadian Dental Association*. 2002 Sep;68(8):494-9. PubMed PMID: 12323106
6. Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. 2014 Jul;15(3):181-95. *American journal of clinical dermatology*. PubMed PMID: 24781705

7. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. Australian Dental Journal. 2002 Dec;47(4):290-7. PubMed PIMD: 12587763
8. D Anusha, KT Magesh, T Elangovan, Yakob Martin. Oral Lichen Planus: A Review on Current Medical Management. Indian Journal of Multidisciplinary Dentistry. 2011 Jul-Aug; vol 1
9. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. Dermatologic Therapy. 2010 May-Jun;23(3):251-67. PubMed PIMD: 20597944
10. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. Journal of oral and maxillofacial pathology. 2011 May;15(2):127-32. PubMed PIMD: 22529568

8. Lupus erythematosus

Asmae Agharbi

Lupus erythematosus (LE) er en kronisk autoimmun sykdom, der kroppens eget immunforsvar (autoantistoffer) angriper eget vev, spesielt komponenter i den cellulære nucleus (1,19). LE er ett av de vanligste av de såkalte bindevevssykdommene (5) og kan forekomme i to former: diskoid (kronisk) lupus erythematosus (DLE), som affiserer hud og mucosale membraner og systemisk (akutt) lupus erythematosus (SLE), som også affiserer ledd, viscerale organer og andre vev (1,10). Dette er den mer alvorlige typen, og en til fem prosent av de med DLE utvikler SLE over tid (9). Begge typer kan gi orale manifestasjoner (1,5). Forekomsten av orale manifestasjoner ved disse sykdommene strekker seg fra 25-75 % i forskjellige studier (10).

SLE rammer som oftest unge kvinner (3), men kan komme i alle aldre (14). Afro-amerikanere og Asiatere ser ut til å være mest rammet (14). DLE ses som oftest i middelaldrede kvinner. Ved DLE kommer vanligvis orale manifestasjoner i kombinasjon med hudmanifestasjoner (1).

Etiologi

LE er en autoimmun sykdom som involverer både det humorale og celle-medierte immunsystem (1). Etiologien til SLE er fortsatt ikke fullstendig kjent, men man vet at den er multifaktoriell og inkluderer genetiske, så vel som miljømessige faktorer. Manglende samstemmighet av sykdom mellom eneggde tvillinger tyder på at både genetikk og miljøfaktorer er involvert i indusering og eksaserbasjoner av sykdommen (3). I tillegg har immunologiske mekanismer vist å være av betydning (2). Av miljøfaktorene er særlig sigarett røyking, alkohol, kjemikaler (f.eks. i forbindelse med arbeid), UV-lys, hormoner, infeksjoner (spesielt virusinfeksjoner, 12) og vaksiner vært beskrevet som mulige risikofaktorer i litteraturen (2,3,18). Miljøfaktorene er antatt å være triggerende av sykdom hos genetisk predisponerte individer (18). Visse medikamenter kan også føre til SLE (medikamentindusert lupus erytematosus) (14).

Patogenese

SLE er karakterisert av en overaktivering av T-celler og hyperstimulering av B-celler (2). Selv om patogenesen til SLE er ukjent (6), er det i dag akseptert at flere undergrupper av CD4 + T-cellen (og deres cytokiner) spiller en viktig rolle i patogenesen til SLE. Undergruppene det hovedsakelig er snakk om er IFN-gamma-produserende Th1-celler og IL-4 produserende Th2-celler. Mer nylig har også IL-17-produserende Th17 celler, IL-22-produserende Th22-celler og hjelper-T follikulær (TFH) blitt oppdaget som mulige kontributorer (4). Nylige studier indikerer at en annen undergruppe av T-cellen, Th9, og dets cytokin, IL-9, har en forbindelse med SLE (4). Autoreaktive B-celler er viktige celler i patogenesen av lupus nettopp fordi de produserer autoantistoffene som er en del av de diagnostiske kriteriene for lupus og selve grunnlaget for de kliniske manifestasjonene av sykdommen (18). Ved binding av autoantistoffer til celle overflaten, cytoplasma og nucleus, settes det i gang en inflammasjonsprosess. Denne inflammasjonsprosessen fører til celle-og vevs ødeleggelse, og er nettopp det som karakteriserer LE (19).

Studier viser at miljømessige faktorer induserer sykdom ved å stimulere CD4-T-celler til autoreaktivitet ved å endre på epigenetiske mekanismer, slik som DNA-metylering og histon modifikasjon. Vanligvis vil disse epigenetiske mekanismer inhibere gentranskripsjon, med påfølgende inhibisjon av gentranskripsjon til noen helt spesifikke skadelige gener (3). Ved forstyrrelse av disse mekanismene, får vi ikke den nødvendige hemmingen av disse genene, som kan resultere i sykdom.

Klinisk bilde

Det kliniske kjennetegnet på systemisk SLE er sommerfuglutslett i ansiktet (Fig.1). Utslettet distribueres over nesen og kinnene, men ikke langs nesevingene (Fig.1). I SLE er de cutane og orale manifestasjoner relativt milde, og pasienten plages ikke mye av dette. Hovedproblemet hos disse pasientene er gjerne symptomer i forbindelse med den multiple organ involveringen (1).

Den rapporterte hyppigheten av orale ulcerasjoner strekker seg fra 8-45 prosent hos pasienter med systemisk lupus erythematosus og fra 4-25 prosent av pasienter med discoid lupus erythematosus (10). Ofte kommer de orale manifestasjonene før andre hud-eller organ manifestasjoner. De orale manifestasjonene i SLE og DLE er som oftest svært lik, men

presentasjonen av dem kan ha et svært varierende utseende og være ulik fra pasient til pasient (9,10). Manifestasjonene er som oftest svært lik de man finner ved oral lichen planus (9).

Ulcerasjoner, erythem og keratose er typiske funn for begge typer LE (Fig.2). Den buccale mucosa, gingiva og gane er som oftest områdene som er rammet (1) (Fig.2). Variasjoner av utseende på manifestasjonene inkluderer «honningkube» plakk (sølvhvitt, arrete plakk) (Fig.3), hevet keratotisk plakk (Fig.4) og uspesifikk erythem (Fig.5).

Oral diskoid lupus erythematosus er karakterisert klinisk ved en tilstedeværelse av ulcerasjoner, hvite papler, sentral velavgrenset sone av erythem, en randsone av utstrålende hvite stria og perifer telangiektasi (Fig. 5, fig.6) (5,10). Disse kommer som oftest på den labiale mucosa, overgangen til lepperødt og buccale mucosa (5).



Figur 1 Sommerfuglutslett på ansiktet til ei pike med systemisk lupus erythematosus (13).



Figur 2 Ulcerasjoner omgitt av erytem og keratiniserte områder på den venstre kinnslimhinne til en pasient med systemisk lupus erythematosus (8).



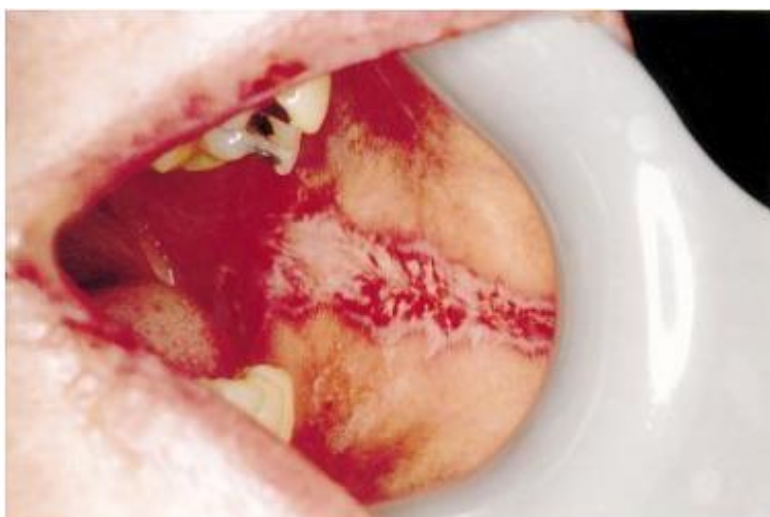
Figur 3 Utbredt honningkubelignende plakk på den harde gane (15).



Figur 4 Keratinisert plakk med ru overflate i en pasient med diskoid lupus erythematosus (10).



Figur 5 Uspesifikk erythem og keratiniserte områder (10).



Figur 6 Pasient med DLE med perifer hvite stria og telangiectasi som stråler ut fra en erythematøs atrofisk base (15).

Diagnostikk

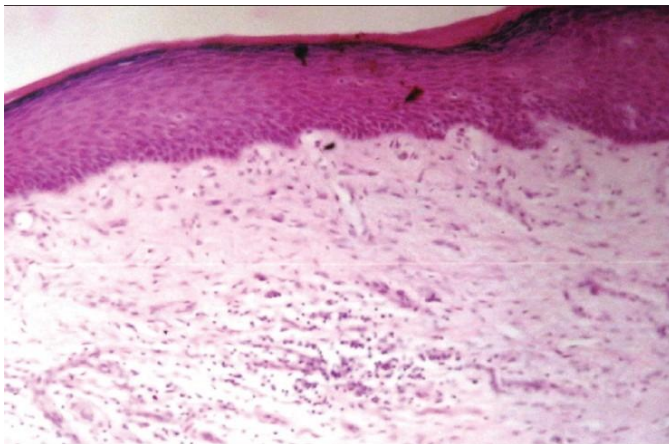
Diagnose stilles etter nøye klinisk og histologisk undersøkelse (5,8), og gjøres ofte av pasientens lege. Imidlertid kan tannlegen være til god hjelp i diagnostikken. Ved hjelp av kliniske og histopatologiske funn kan lupus erythematosus diagnostiseres av tannlegen lenge før de cutane eller organspesifikke manifestasjonene etableres (5,7). Dette krever at tannlegen har god kjennskap til hvordan sykdommen opptrer i munnhulen (se under klinisk bilde). En tidlig diagnostisering av sykdom fører til tidligere behandling og betydelig bedret livskvalitet for pasienten.

Det er viktig å ta opp en grundig anamnese for å kartlegge symptomer og sykehistorie. SLE er preget av perioder med remisjon og tilbakefall og kan presentere seg med organspesifikke symptomer (8). Til å begynne med kan pasienten ha feber, gå ned i vekt og ha generell sykdomsfølelse (1). Etter hvert som sykdommen forverres kan mange organer, slik som ledd, nyrer, hjerte og lunger, bli involvert. Omtrent alle med SLE har leddsmerter og hevelse. Noen utvikler artritt (14). Ved DLE har pasienten i tillegg til de orale som oftest kun cutane manifestasjoner (14), i form av røde, flassete flekker som gjenlater seg pigmentering, atrofi og hvite arr (16).

Andre diagnostiske hjelpemidler som gjerne hører med i en utredning av LE, er serologisk prøve og histologisk undersøkelse (1). Det er vanlig at man finner autoantistoffer mot en

rekke antigener som befinner seg i den cellulære nucleus og cytoplasma i pasienter med LE, blandt annet antinuclear antibody (ANA) (14,18). Flere studier har vist at ANA er elevert i pasienter med SLE (11,17). Autoantistoffene kan befinne seg i serum eller i vevet bundet til antigener (1).

Histologiske kriterier for oral lupus erythematosus er på mange måter lik de vi finner ved oral lichen planus, og inkluderer orto- eller parahyperkeratose, atrofi av epitelcellene, degenerasjon av basalcellelaget og fokal eller perivaskulær infiltrasjon av lymfocytter (Fig.7) (7).



Figur 7 Histologisk snitt som viser hyperortokeratose og tynn stratum granulosum (atrofisk flerlaget plateepitel) (7).

Behandling

Det finnes ingen kurativ behandling for SLE og målet med behandlingen blir derfor å få en kontroll over symptomene (14). Fordi det er spesielt unge som blir rammet av SLE, er det viktig med et interdisiplinert team som skal ta seg av pasientens behov. Dette teamet består gjerne av lege, revmatolog, psykiatere, psykologer, sykepleier og ergoterapeut (13). Alvorlige symptomer (som involverer hjerte, lunger, nyrer eller andre organer) bør følges opp og behandles av spesialister (14).

Systemisk kortikosteroidbehandling (prednisolon) er ofte det som brukes for å behandle SLE (1). Dosen er avhengig av alvorlighetsgraden til sykdommen. Høy dose kortikosteroider brukes gjerne for mer alvorlige symptomer (14). Prednisolon kan også kombineres med immunsuppressive medikamenter, som vil føre til bedre terapeutisk effekt og minske risikoen

for uheldige bivirkninger ved langvarig kortikosteroidbehandling (1). Cytotoksiske medikamenter gis kun hvis pasienten ikke blir bedre med kortikosteroider eller hvis symptomene tiltar når pasienten går av behandlingen (14).

Anti-malaria midler, hydrochloroquine (plaquenil) og chloroquine (aralen) er den behandlingen man ofte tilbys ved milde symptomer, slik som utslett eller artritt, og for vedlikehold etter remisjon (13). Lav-dose kortikosteroider kan også benyttes (14).

DLE behandles som oftest med topiske kortikosteroider (16). Ved hudutslett benyttes kremer. En direkte injeksjon av kortison i manifestasjonen har også vist å ha god virkning. Antimalaria medikamenter er også vist å være effektiv i behandlingen av DLE (16).

Fotodynamisk terapi (FDT) har blitt testet ut som et behandlingsalternativ hos flere individer med diskoid lupus erythematosus, med varierende resultater (7). Sammenlignet med konvensjonell behandling av DLE, har FDT flere fordeler, da den er ikke-invasiv, ingen risiko for akkumulert toksisitet, minimale bivirkninger, og muligheten for gjentatt bestråling om nødvendig. Det ville derfor vært fordelaktig med flere studier for å avklare/etablere de mest hensiktsmessige indikasjonene og protokollene ved en slik behandlingsform (7).

Referanser

1. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.
2. Guo Y, Sawalha AH, Lu Q. Epigenetics in the treatment of systemic lupus erythematosus: Potential clinical application. Clinical immunology. 2014 Sep 16;155(1):79-90. PubMed PMID:25218424.
3. Mak A, Tay SH. Environmental Factors, Toxicants and Systemic Lupus Erythematosus. International journal of molecular sciences. 2014 Sep 11;15(9):16043-56. PubMed PMID:25216337.
4. Pan HF, Leng RX, Li XP, Zheng SG, Ye DQ. Targeting T-helper 9 cells and interleukin-9 in autoimmune diseases. Cytokine and growth factor reviews. 2013 Dec;24(6):515-22. PubMed PMID: 25215394.
5. Ranginwala AM, Chalishazar MM, Panja P, Buddhdev KP, Kale HM. Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. Journal of oral and maxillofacial pathology. 2012 Sep;16(3):368-73. PMID:23248469.

6. Wang J, Chen Q, Wang X, Zu B, Xu J, Xu Y, Zuo X, Shen Y, Wang J, Shen Y. Deficiency of IRE1 and PERK Signal Pathways in Systemic Lupus Erythematosus. *The American journal of the medical sciences*. 2014 Sep 15. PubMed PMID: 25226532.
7. Debu A, Girard C, Bessis D. Discoid lupus erythematosus successfully treated by photodynamic therapy. *The british journal of dermatology*. 2014 Sep 12. doi: 10.1111/bjd.13407 PubMed PMID:25219781.
8. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dental Clinics of North America*. 2013 Oct;57(4):631-55. PubMed PMID: 24034070.
9. Kranti K, Seshan H, Juliet J. Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *Journal of Indian society of Periodontology*. 2012 Jan;16(1):126-8. PubMed PMID:22628979.
10. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral Manifestations of Systemic Disease. *American Family Physician*. 2010 Dec 1;82(11):1381-1388. Hentet fra <http://www.aafp.org/afp/2010/1201/p1381.html>
11. Li T, Prokopec SD, Morrison S, Lou W, Reich H, Gladman D, Urowitz M, Scholey J, Fortin PR, Boutros PC, Wither J, Landolt-Marticorena C. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014 Sep 5. PubMed PMID:25193804.
12. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe. *International Journal of Clinical Rheumatology*. Feb 1, 2010; 5(1): 59–74. PubMed PMID: 20209114
13. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.03.007. Hentet fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395512000089>
14. Systemic lupus erythematosus. *MedlinePlus* (22/01/14). Hentet fra: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000435.htm>
15. Orteu CH, Buchanan JA, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *British Journal of Dermatology* 2001;144:1219±1223. Hentet fra: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.2001.04236.x/pdf>
16. Discoid Lupus Erythematosus. (aug. 2013). *Healthgrades*. Hentet fra: <http://www.healthgrades.com/right-care/skin-hair-and-nails/discoid-lupus-erythematosus--treatments>

17. Min DJ, Kim SJ, Park SH, Seo YI, Kang HJ, Kim WU, Cho CS, Kim HY. Anti-nucleosome antibody: significance in lupus patients lacking anti-double-stranded DNA antibody. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002 Jan-Feb;20(1):13-8.
18. Kirchhof MG, Dutz JP. The immunopathology of cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2014 Aug;40(3):455-74. PubMed PMID:25034156.
19. Simões DM, Fava M, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Oral manifestations of lupus erythematosus - report of two cases. *Gerodontology*. 2013 Dec;30(4):303-8. PubMed PMID:23489373

9. Kontaktallergi

Zeinab Janabi

Allergiske reaksjoner på ulike systemiske eller topikale agenser affiserer hovedsakelig hud, men kan også forekomme i munnslimhinnen. Utallige agenser er kjent for å kunne forårsake allergiske reaksjoner, spesielt hos predisponerte individer (12). Mange av studiene som ses i litteraturen undersøker forholdet mellom metaller brukt i odontologien og kontaktallergi. Det kan også forekomme medikamentinduserte reaksjoner (drug reactions) i munnhulen, men dette ser man sjeldent og det er i mindre grad beskrevet i litteraturen.

Etiologi

Intraoral kontaktallergi kan deles inn i tre kategorier: allergi forårsaket av odontologiske biomaterialer, allergi forårsaket av matvarer og allergi forårsaket av orale hygieneprodukter (1, 3).

Den viktigste årsaken synes å være reaksjon mot materialer brukt i odontologien (3, 11).

Ulike metaller, slik som kvikksølv i amalgamfyllinger, nikkel eller krom i tannregulering eller kroner/broer, kobolt i tannproteser, palladium i kroner/broer og gull kan gi reaksjoner. Plast kan også være en mulig årsak (3). I en amerikansk studie fra 2007 som hadde som mål å undersøke prevalensen av kontaktallergiske reaksjoner ved konserveringsmidler, smakstilsetninger, dentale akrylater, medisiner og metaller, var det allergenene kalium dicyanoaurate, nikkelsulfat og gull natriumtiosulfat som ga høyest positive reaksjoner ved epikutantesting (patch testing) (se diagnostikk) (11).

Amalgam er et tannfyllingsmateriale som ses ofte hos pasienter. Miljøverndepartementet har med virkning fra 1. januar 2008 endret produktforskriften og fastsatt et forbud mot bruk av kvikksølv i produkter. Dette inkluderer amalgamfyllinger. Lokale reaksjoner i munnslimhinnen grunnet amalgamfyllinger, der kvikksølv er den viktigste faktoren, ses hyppig (3). I en svensk studie ble det vist at hele 62 % av pasientene som hadde orale lichenoid reaksjoner, var hypersensitive mot kvikksølv (9). I en annen studie fra 1999 konkluderes det med at allergi mot kvikksølv er den viktige årsaken til orale lichenoid reaksjoner uavhengig om amalgamfyllingen er i direkte kontakt med slimhinneforandringen eller ikke (10).

Slik som nevnt tidligere kan det forekomme lokale reaksjoner hos personer med gull i tennene. Flere studier har vist en positiv korrelasjon mellom gullallergi og gullrestaureringer i tennene. Gullallergi ses ofte hos pasienter som har ikke – spesifikk stomatitt, lichenoid reaksjoner eller kun subjektive symptomer (3, 4).

Dentale kompositt resiner (DCRs) eller herdet plast brukes som restaureringsmaterialer og innenfor kosmetisk tannbehandling. DCRs håndteres både av tannleger og tannteknikere. Allergiske reaksjoner som skyldes DCRs har blitt rapportert hos tannhelsepersonell, men forekommer i svært liten grad (2, 3).

Det er også rapportert kontaktallergiske reaksjoner i forbindelse med matvarer og orale hygieneprodukter. Dette gjelder spesielt hos de som har parfymeallergi og reaksjoner mot allergenet kanelaldehyd/kanelalkohol. Kanel brukes mye som krydder i matvarer, sukkertøy, tyggegummi, tannpasta og munnskyllemidler (1, 3).

Patogenese

Kontaktallergi oppstår når det utvikles en type IV hypersensivitetsreaksjon. Denne reaksjonen kan ta lang tid før den utvikles, derfor kalles reaksjonen også for "forsinket type" (delayed type) (5). Det vil forekomme en overdreven immunrespons ved eksponering av et antigen. Da vil de sensibiliserte lokale lymfocytene utskille cytokiner som gir de kliniske og histologiske forandringene (5, 7).

Når det gjelder medikamentinduserte reaksjoner kan patogenesen skyldes enten immunologiske eller ikke – immunologiske mekanismer. Ved immunologiske mekanismer vil det også forekomme en hypersensivitetsreaksjon. Ikke – immunologiske mekanismer kan skyldes en direkte påvirkning av mastcellene, eller kan være et resultat av en overdose, toksisitet og/eller bivirkninger av medikamentet (12).

Klinisk bilde

Det kliniske bildet er ikke ensartet ved kontaktallergi eller medikamentinduserte reaksjoner. Manifestasjonene kan arte seg alt fra subjektive plager slik som brennende munn-syndrom (burning mouth syndrome) og hypersalivasjon, til mer objektive manifestasjoner slik som

stomatitt, systemisk kontaktdermatitt (fjernreaksjon), angioødem og lichenoid reaksjoner. Disse forandringene kan være lokalisert til tunge, lepper og munnslimhinnen (1, 2).



Figur 1 Oral lichenoid reaksjon på buccale mukosa i tilknytning til en amalgamfylling (5, 10)

Lichenoid reaksjoner ligner på oral lichen planus både histologisk og klinisk. Tilstanden forekommer vanligst på den buccale slimhinnen. Det ses i litteraturen at lichenoid forandringer ofte er en reaksjon på kobber, kvikksølv og akryl monomer (Fig. 1) (9).

Stomatitt er en munnhulebetennelse der hevelse og erytem kan forekomme hvilket som helst område i munnen (Fig. 2). Når leppene er affisert kalles tilstanden keilitt. Blemmer og ulcerasjoner kan også forekomme (6).



Figur 2 Stomatitt på innsiden av underleppen (6)

Angioødem er en myk, smertefri hevelse som kan involvere tunge, lepper og kinn. Den utvikler seg raskt og kan bli alvorlig (Fig. 3) (6).

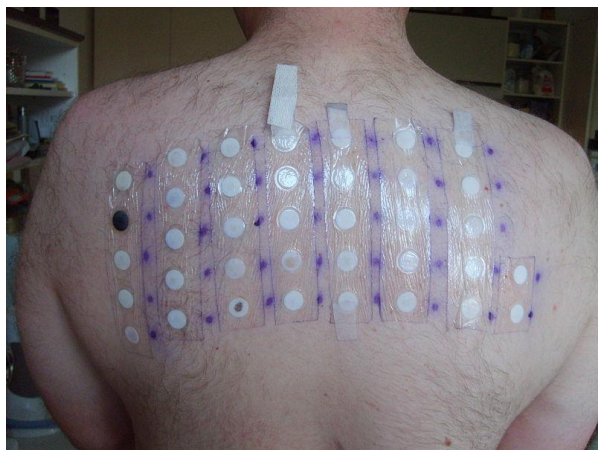


Figur 3 Angioødem i leppen (6)

Diagnostikk

Kontaktallergi eller medikamentindusert reaksjon er en diagnose som er vanskelig å stille. En grundig anamnese inkludert vaner og medikamentbruk må ligge til grunn. Det er viktig å vite at rene matvarer sjeldent er årsak til kontaktallergiske reaksjoner. Inspeksjon av eventuelle restaureringer og klinisk undersøkelse er også viktig, selv om det ikke finnes spesifikke tegn som kan tyde på en eventuell allergisk reaksjon (3).

Epikutantest er en hudprikktest som utføres av hudlegen, og som kan påvise en eventuell kontaktallergi. Det finnes ulike serier, der en av dem er dentalserien som tar for seg substanser i en rekke odontologiske materialer. Allikevel har den noen begrensninger. Testen sier kun om det foreligger en kontaktallergi, men ikke om denne har en sammenheng med pasientens orale symptomer (1, 2, 3).



Figur 4 Epikutantest (8)

Behandling

Målet med behandlingen bør være å lindre eller fjerne symptomene. Ved en kjent årsak, bør denne fjernes (3). Allergifremkallende restaureringer bør erstattes med ikke-allergi fremkallende materialer for den aktuelle pasienten (2).

Pasienter som tester positivt på kvikksølv ved epikutantest, bør få amalgamfyllinger fjernet (9). Tilheling enten helt eller delvis av lichenoid reaksjoner etter fjerning av amalgamrestaureringer er illustrert i figur 5 (5).

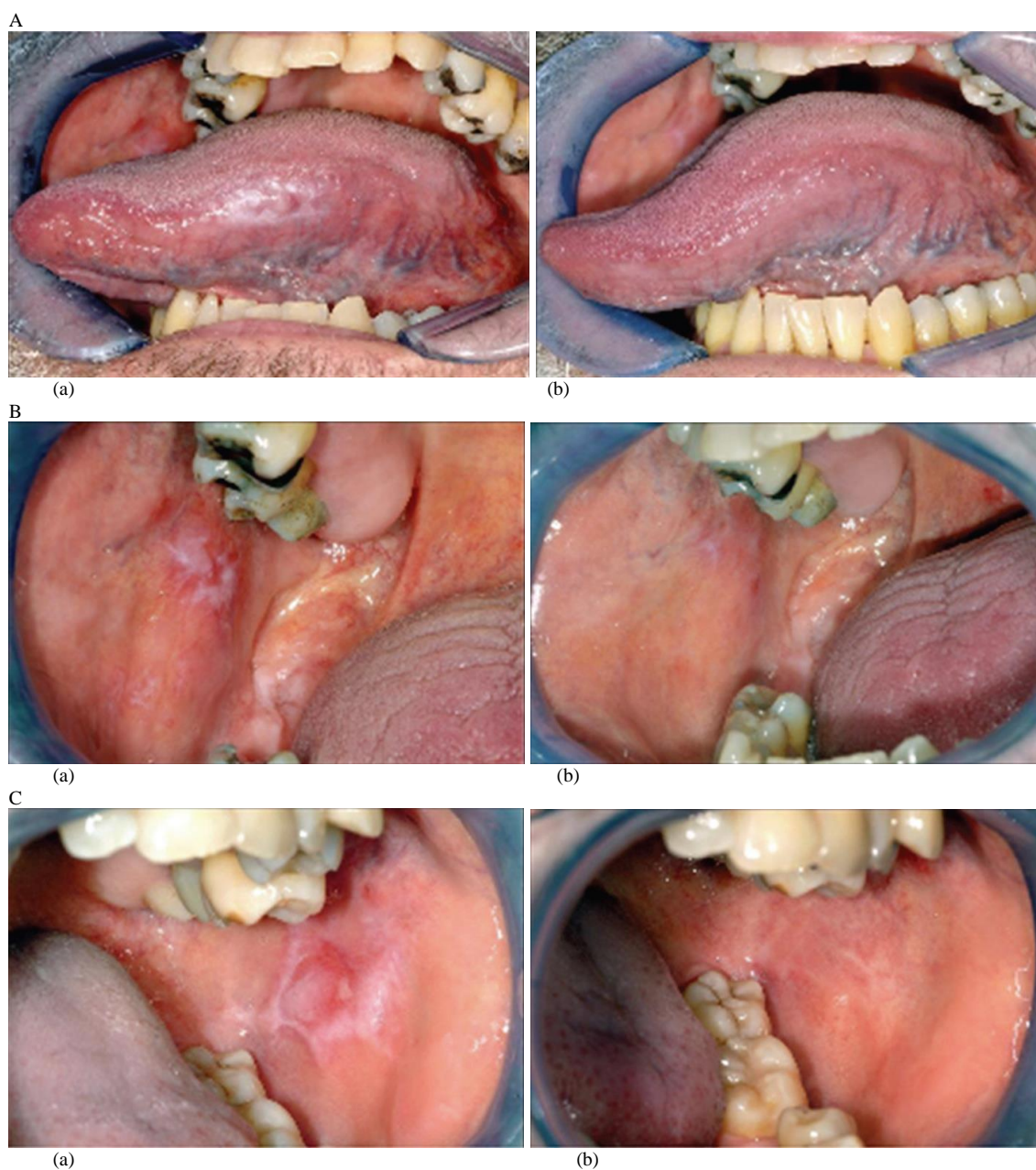


Figure 5 Illustrasjoner som viser tilheling av tre lichenoid reaksjoner etter fjerning av amalgamfyllinger. Alle er i nær kontakt til amalgamfyllingen. A bildene er tatt når forandringen er oppdaget, B bildene er tatt etter fjerningen av amalgamfyllingen. (5)

Referanser

1. Morken T, Gjerdet N R. Kontaktallergi i munnhulen. Tidsskrift for Den norske lægeforening 2006; 126:1342 – 4
2. Rai R, Dinakar D, Kurian SS, Bindoo YA. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing. Indian Dermatology Online Journal. 2014 Jul-Sep; 5(3): 282–286. PubMed PIMD: 25165644
3. Norsk helseinformatikk for helsepersonell. Kontaktallergi i munnhulen <http://nhi.no/sykdommer/allergi/diverse/kontaktallergi-i-munnhulen-17886.html> (28.10.2014)
4. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. Contact Dermatitis 2002, 47, 63–66.
5. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. Journal of Biomedicine and Biotechnology. Volume 2012, Article ID 589569, 8 pages.
6. The American Academy of Oral Medicine. Oral Hypersensitivity Reactions. http://www.aaom.com/index.php?option=com_content&view=article&id=125:oral-hypersensitivity-reactions&catid=22:patient-condition-information&Itemid=120 (30.10.2014)
7. Holmstrup P. Oral Mucosa and Skin reactions related to amalgam. Advances in Dental Research. 1992 Sep; 6:120-124.
8. Wikipedia. Patch test. http://en.wikipedia.org/wiki/Patch_test (30.10.2014)
9. Finne K, Goransson K, Winkler L. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery; 1982 : 11 : 236-239.
10. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histologic study. American Academy of Dermatology. 1999; 41:422-30.
11. Torgerson RR, Davis MDP, MD, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS. Contact allergy in oral disease. American Academy of Dermatology. 2007; 57:315-21.
12. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.

10. Pemfigus vulgaris

Asmae Agharbi

Pemfigus (*Pemfigus*= blære) er en samlebetegnelse på en rekke autoimmune mucocutane lidelser karakterisert av intraepitelial blæredannelse (1). Autoantistoffer er rettet mot desmosomene i keratocyttenes cellemembran, og det oppstår tap av adhesjon eller *akantolyse* (1, 2, 3). En rekke varianter av pemfigus er kjente i medisinen (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans, pemfigus foliaceus, pemphigus erythematosus, paraneoplastisk pemfigus og legemiddelindusert pemfigus), der pemfigus vulgaris (PV) er den vanligste og mest representative av gruppene (1, 2). PV deles inn i mucosal type og mucocutan type (7). Kun pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans (som trolig er en variant av PV) og paraneoplastisk pemfigus involverer den orale mucosa (1, 3).

Forekomsten av PV er 1-5 per million hvert år på verdensbasis, men er høyere i visse jødiske populasjoner (5) og østlige land, slik som India, Malaysia, Kina og Japan (2) og affiserer begge kjønn likt (8). Den rammer middelaldrede (12), der gjennomsnittsalderen er på 40-60 år (2), men det finnes også dokumenterte tilfeller hos barn (2).

Etiologi

I 1964 fant Beautner og Jordon autoantistoffer som var rettet mot intercellulært antigen på keratocyttenes cellemembraner i serum til en rekke pemfigus pasienter (2). De fant med dette ut kjernen i etiologien til pemfigus. Det er idag akseptert at de karakteristiske blærene som dannes ved pemfigus vulgaris kommer av binding av immunglobulin G- autoantistoffer til de kalsium-avhengige adhesjonsmolekylene desmoglein 1 (dsg 1) og 3 (dsg 3). Disse molekylene er vanlige komponenter i keratocyttenes cellemembran (i desmosomene) og er primært involvert i celle-celle kohesjon.

Det er imidlertid en annen gruppe autoantistoffer som er rettet mot acetylkolinreseptorer på keratocyttenes membran, og som også tenkes å være involvert i etiologien til PV(2). Disse reseptorene regulerer den intraepiteliale dannelsen av desmogleiner, og spiller derfor en viktig rolle i reguleringen av celle-celle kohesjonen(2). Det er usikkert hvilke undergruppe av autoantistoffer som først og fremst er sykdomsfremkallende: de desmogleinreaktive antistoffer eller de som er rettet mot acetylkolinreseptorer på keratinocyt-membranen(2). Alvorlighetsgraden og det kliniske bilde av PV er i stor grad avhengig av forholdet mellom

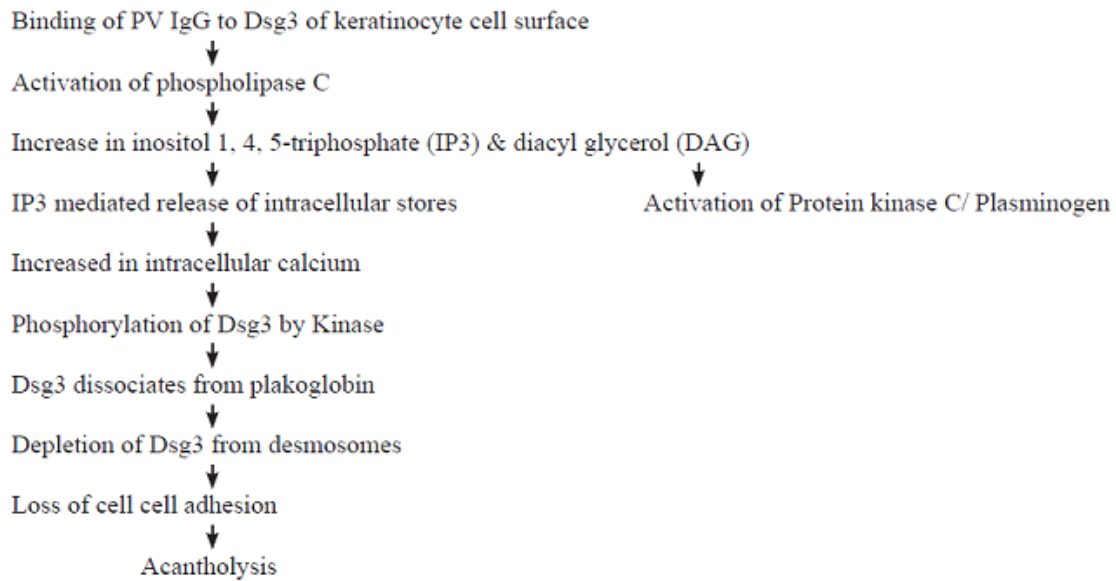
disse forskjellige antistoff undergruppene hos den enkelte pasient(2)

Dsg 1 og 3 dsg 3 finner vi både i hud og mucosa (3,12), men mucosa har lavere konsentrasjoner av dsg 1 (3). Man finner kun autoantistoffer mot dsg 3 i serum til pasienter med mucosal type av PV imotsetning til mucocutan type der man finner autoantistoffer mot begge antigenene (2,3). Imidlertid har minst 50 % av pasienter med mucosal type av PV antistoffer mot dsg 1 også, og disse lider en mer alvorlig sykdom (12). I oral mucosa finner vi distribusjon av dsg 1 kun i øvre deler av epitelet, dsg 3 er imidlertid tilstede i alle epitellag, men mest i basale og suprabasale lag (12). Anti-dsg 3 vil derfor indusere splittelse suprabasalt (9). Integriteten til epitelet i slike tilfeller blir opprettholdt av dsg 1 (12).

Det er ukjent hva som fører til antistoff dannelse (2,3), men start og forløp av sykdom har vist å være relatert til forholdet mellom en rekke presiponerende og induserende faktorer (2). Genetisk predisposisjon (spesifikke HLA klasse II alleler, 2,12) er nødvendig for utvikling av sykdom, men er ikke alene nok for å sette igang den autoimmune responsen. Faktorer som kan indusere sykdom inkluderer legemidler (spesielt de med thiol gruppe (2,12), virale infeksjoner (herpes virus), fysiske agens (UV-lys), kontaktallergi og diett. Endogene faktorer slik som emosjonell stress eller hormonelle forstyrrelser er også vist å kunne være av betydning i denne sammenheng (2).

Patogenese

Den eksakte mekanismen bak akantolyse er ukjent, men man vet at autoantistoff binding til autoantigen er det første av mange trinn (2). Ett av mekanismene foreslått inkluderer aktivisering av proteaser (9) (Fig.1).



Figur 1 Intracellulær mekanisme til akantolyse

Klinikk

Pemfigus vulgaris opptrer som tynnveggede slappe blærer på hud og/eller mucosa. Blærene er veskefylte og varierer i størrelse. De rupturerer lett og fører til smertefulle erosjoner og ulcerasjoner (Fig.2, a og b) (1,7,9). I 60 % (8) av tilfellene er ulcerasjoner i oral mucosa det første tegn på sykdom (8,11,12). Ulcerasjonene oppstår som oftest på labiale og buccale mucosa (Fig. 2, a og b), men alle områder av mucosa kan i prinsippet rammes (3). Blærene kan være fibrindekket og omringet av intens erythem, slik vi ser i en case report av en 47-år gammel kinesisk mann med mucosal pemfigus (Fig.3) (12). Man kan også finne erosjoner på leppene (Fig.3)



Figur 2a Erosjoner i buccale mucosa i en pasient med pemfigus vulgaris. (9)



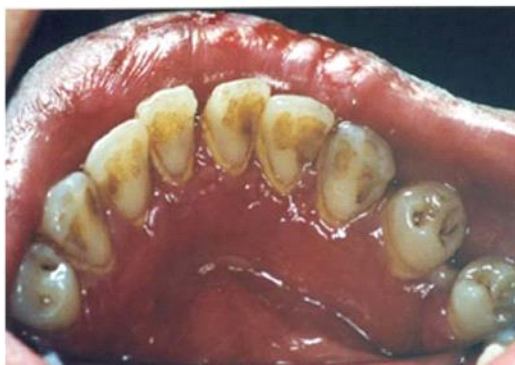
Figur 2b Erosjoner i labiale mucosa i en pasient med pemfigus vulgaris. (9)



Erosjoner på underleppen (12)



Fibrindekket erosjon på gingiva (12)



Intens erythematøs gingiva med mange små lesjoner (12)



Blæredannelse på venstre kinn (12)

Figur 3 En 47-år gammel kinesisk mann med PV. Ved første møte så man erosjoner på underleppen, en erythematøs og erosiv gingiva og blæredannelse på venstre kinn (12)

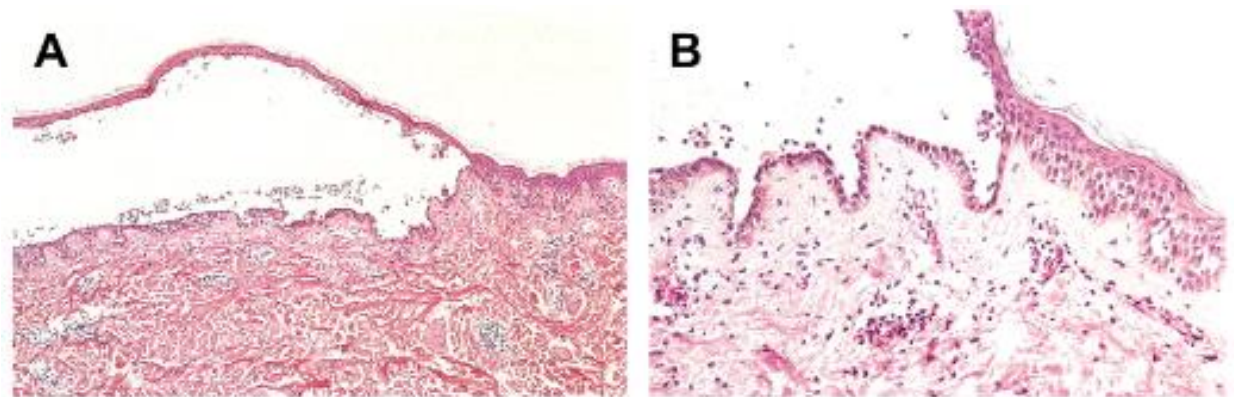
Diagnostikk

Orale manifestasjoner er ofte den første tegn på sykdom (11), og kan komme opptil ett år før huderupsjoner (12). Dette kan føre til feildiagnostisering og derfor feilbehandling av en muligens fatal sykdom (12). Det er derfor viktig at tannleger lærer seg å gjenkjenne orale manifestasjoner av PV og diagnostisere og behandle/henvise tidlig.

Klinisk kan man stryke en finger over blærene og se om de løsner med fingeren, en såkalt positiv Nikolsky's test. Dette er et viktig klinisk funn fordi det er svært typisk for PV og derfor en viktig indikator på sykdom.

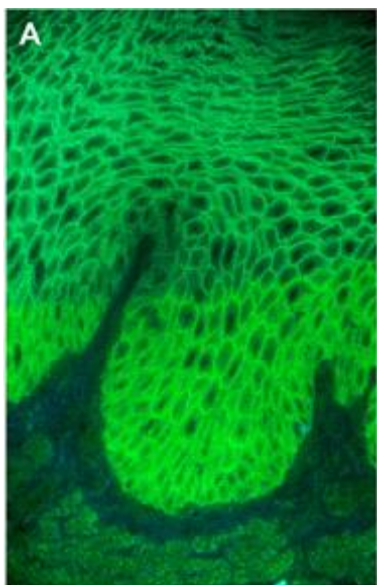
Biopsi av erosjonene med påfølgende histologisk undersøkelse og farging (immunostaining) er i grunnen helt nødvendig for å stille diagnosen PV (11). Funn av suprabasal spaltetdannelse(akantolyse), der basallaget er festet til basalmembranen (Fig.5), "tombstone" utseende på basalcellene (11), med samtidig kliniske blemmer på hud og oral mucosa er

indikatorer for sykdom. Funn av autoantistoffer mot dsg 1 og dsg 3 i serum sikrer diagnosen. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) er nå tilgjengelig og den beste metoden (11) for deteksjon av dsg 1 og dsg3 autoantistoffer (12) i serum.



Figur 5 Akutt ulcerasjon av pemfigus vulgaris som viser suprabasal akantolyse (hemotoxylin og eosin farget). (5)

I tillegg til standard histologisk undersøkelse, kan man bekrefte pemfigus ved hjelp av indirekte eller direkte immunofluorescene (DIF) tester. Ved DIF tester brukes et biopsi uttak for å demonstrere autoantistoff som allerede er festet til vevet (Fig.6), og er mer sensitivt enn indirekte immunofluorescene som bruker pasientens serum til å identifisere sirkulerende antistoffer (1).



Figur 6 Direkte immunofluorescence resultater i en pasient med pemfigus vulgaris som viser intercellulær farging med IgG (5).

Behandling

Hensikten ved behandling av PV er å redusere den inflammatoriske responsen og autoantistoff produksjonen hos disse pasientene (11), og dermed få remisjon av sykdom (10,11). Konvensjonell behandling av PV består i systemisk kortikosteroidbehandling i kombinasjon med immunsuppressiv behandling (fig.7) (5). Immunosuppressiv behandling gis primært for å kontrollere autoantistoffene i serum (11,12). Før introduksjonen av steroider på 50-tallet var dødligheten stor blandt de med pemfigus vulgaris (30 %) pga. elektrolytt tap og sepsis (12). Idag er tallet betydelig mindre (6 %, 12)

Man starter med en initiell dose av kortikosteroider (prednisolon) på 0,75 - 1 mg/kg/dag. Er dette utilstrekkelig for å kontrollere sykdom, øker man dosen med 25-50 % hver 5-7 dag. Dersom pasienten trenger mer enn 1 mg/kg/dag av prednisolone, brukes adjuvant immunsuppressiv behandling, hovedsakelig azathioprine, cyclophosphamide og mycophenolate mofetil (5,12) fordi det har en "steroid-sparende" effekt og reduserer bivirkningene av steroider.

Det gis ofte adjuvant behandling i kombinasjon med kortikosteroider, med mål enten å øke effekten eller fordi man ønsker å redusere kortikosteroid dosene i vedlikeholdsfasen av behandlingen og dermed bivirkninger av kortikosteroidene (11).

Puls terapi referer til en intravenøs administrering av høye doser kortikosteroider, vanligvis methylprednisolon (250-1000 mg) eller lik doser av dexhametason i 1-5 dager (11). Denne type behandling vurderes dersom sykdommen er svært alvorlig, har rask progresjon og ikke responderer på konvensjonell behandling, dvs. kortikosteroider og immunosuppressiv behandling. Plasmapherese eller høy-dose intravenøs immunoglobuliner kan også vurderes som behandling (12).

Kortikosteroider kan gi alvorlige bivirkninger, i tillegg er det pasienter med PV som responderer dårlig på konvensjonell behandling. Søken etter andre effektive ikke-systemiske topikale legemidler har derfor vært stor, og sirolimus er ett av dem man tester ut. Sirolimus blir brukt systemisk som immunsuppressiv behandling hos nyretransplanterte. Studier viser at prebehandling med en singel lokal injeksjon av sirolimus intradermalt beskytter keratocytene mot akantolyse i neonatale mus (4). God effekt har også blitt vist ved å kombinere systemisk sirolimus og intravenøse immunoglobuliner. Imidlertid forverres symptomene ved lokal behandling med sirolimus, slik det beskrives i en case-report av 3 kvinner med mucosal pemfigus (4).

Varigheten av den immunsuppressive behandlingen før remisjon varierer fra pasient til pasient. I en amerikansk studie ble 40 pasienter fulgt opp i gjennomsnitt 7,7 år. Studien viser at kun 25 % oppnådde langvarig remisjon (ingen nye utbrudd etter å ha stoppet behandling med steroider i minst 6 mnd.) etter 2 år, 50 % etter 5 år og 75 % etter 10 år (12). I en studie av en 23 år gammel kvinne (11) observerte man en remisjon etter 5 måneder. Det er vist at sjansen for å oppnå total remisjon er høyere hvis sykdommen til å begynne med er av mild art og pasienten har en raskt og tidlig respons på behandling (12).



a. Tilhelte erosjoner uten arrdannelse etter kortikosteroid behandling (12)



b. Fin og tilhelt gingiva etter topikal/systemisk kortikosteroidbehandling (12)

Figur 7 a og b Den 47-år gamle pasienten med mucosal pemfigus etter kortikosteroidbehandling (12).

Referanser

1. Regezi J JR, Sciubba J. Oral Pathology: Clinical pathologic correlations. J6th edition ed2012.
2. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. Clinics in Dermatology. 2013 Jul-Aug;31(4):374-81. PubMed PMID: 23806154.
3. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. Dental clinics of North America. 2013 Oct;57(4):597-610. PubMed PMID: 24034068.
4. Poot AM, Jonkman MF. Topical sirolimus for oral pemphigus vulgaris: 3 unresponsive cases. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012 Nov;67(5):e228-9. PubMed PMID: 23062929
5. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. Immunology and allergy clinics of North America. 2012 May;32(2):233-43. PubMed PMID: 22560136.
6. Savk E, Uslu M, Yavaşoğlu I, Kadıköylü G, Sendur N, Karaman G. Resistant oral mucosal lesions in pemphigus vulgaris responsive to double filtration plasmapheresis: First case report from Turkey. Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis 2013 Apr;48(2):273-5. PubMed PMID: 23415411.
7. Pavlić V, Aleksić VV, Zubović N, Veselinović V. Pemphigus vulgaris and laser

- therapy: crucial role of dentists. *Medicinski pregled*. 2014 Jan-Feb;67(1-2):38-42. PubMed PMID: 24964567.
8. Hasan S, Khan NI, Sherwani OA, Bhatt V (2013). Pemphigus vulgaris: an insight on conventional and emerging treatment modalities. *International research journal of pharmacy*. ISSN: 2230 - 8407.
http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/1659_pdf.pdf (11.03.13)
 9. Sreeshyla HS, Usha Hegde, Vidya GD. Oral pemphigus vulgaris – report of a case; review on its etiopathogenesis. *Archives of Oral Sciences & Research*. Department of Oral Pathology & Microbiology, JSS Dental College & Hospital, Mysore, India. *AOSR* 2011;1(4):210-214.
 10. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *The British journal of dermatology*. 2003 Nov;149(5):926-37. PubMed PMID:14632796.
 11. Nisa SUL, Muthukumar SCS, Aswath N, Karthika B. Pemphigus Vulgaris: A Case Report with Review of Literature. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. January-March 2013;25(1):55-58.
 12. Robinson NA, Yeo JF, Lee YS, Aw DC. Oral pemphigus vulgaris: a case report and literature update. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2004 Jul;33(4 Suppl):63-8. PubMed PMID:15389311

11. Slimhinnepemfigoid

Amna Tariq

Slimhinnepemfigoid (MMP) er en kronisk, blemmedannende sykdom karakterisert av tilstedeværelse av autoantistoffer rettet mot forskjellige strukturelle proteiner i epitelets hemidesmosomer i basalmembranen. Den orale slimhinnen, slimhinnen i konjunktiva, og mindre hyppig, nesen, spiserøret, strupen og kjønnsorganene kan påvirkes (1,6). Sykdommen er sjelden og forekommer fortrinnsvis hos eldre, og hyppigere hos kvinner enn hos menn (3,6).

Etiologi

Tilstanden oppstår som følge av at immunsystemet av ukjent årsak, angriper hemidesmosomene som gjør at slimhinneepitelet løsner fra bindevevet. Det oppstår da en blære som raskt brister og etterlater en ulcerasjon (8). Det er påvist en assosiasjon mellom MMP med HLA- DQB1 * 0301. Årsaken er ukjent, men det finnes noen få rapporter om at MMP utløses av medisiner, for eksempel metyldopa, klonidin, og D-penicillamin (3,5).

Patogenese

Patogenesen av MMP er forbundet med sirkulerende IgG og / eller IgA-autoantistoffer mot flere antigener i basalmembranen. En ny studie viser at de fleste pasienter har IgG og/ eller IgA autoantistoffer mot BP180 (BPAg2) og IgG autoantistoffer mot BP230 (BPAg1), β -4 integrin og laminin 5, nå kalt laminin-332 (6,7). En prosess som resulterer i epitelavløsning (1).

Passive overføringsstudier hos nyfødte mus har vist at antistoffer mot BPAg2 induserer subepidermale blemmer ved en inflammatorisk mekanisme. Dette resulterer i ekspresjon av inflammatoriske mediatorer som induserer migrasjon av lymfocytter, mastceller, eosinofile og nøytrofile granulocytter til basalmembranen. Separasjonen av epitel fra det underliggende vev i basalmembranen resulterer fra enten en direkte cytotoxisk effekt eller effekten av lysosomale proteolytiske enzymer (3).

Flere studier tyder på en involvering av en cellulær immunitet i patogenesen av MMP. Disse studiene har vist en fremtredende T-celle infiltrat i oral slimhinnepemfigoid pasienter. I de fleste studiene er CD4 T-celler dominerende. Videre blir noen av disse T-cellene aktivert ved nærvær av interleukin-2-reseptoren. I tillegg er langerhanske celler også antatt å være involvert. Korrelasjonen mellom cellulær og humoral immunitet i forløpet av MMP er fortsatt noe uklar (6).

Pasienter med involvering av de okulære slimhinner har autoantistoffer mot et epitelial basalmembran-antigen, β -4 integrin, som er forskjellig fra de som har andre slimhinne -og hudmanifestasjoner. Det foreslås også at pasienter med eksklusiv oral slimhinneinvolvering har autoantistoffer rettet mot α -6 subenheten av integrin (7).

Klinisk bilde

MMP kan angripe alle slimhinner. Ved siden av munnslimhinnen finnes den hyppig i øyets conjungtiva (8). Sammenvoksninger mellom øyelokk og øyeeple (symblepharon) er en fryktet komplikasjon som kan føre til blindhet (Fig.5)(1,9).

90 % av pasienter med MMP har gingivale ulcerasjoner, med ”kronisk deskvamativ gingivitt” som resultat. Slimhinnen blir svært rød (Fig.1)(6,8). Pasienter klager ofte på blødning, smerte, dysfagi, og avskalling av slimhinnene (Fig.2)(6). Blemmene i munnslimhinnen er gjerne større enn ved bulløst pemfigoid (Fig.4). De etterlater seg smertefulle erosjoner som tilheler med eller uten arrdannelse (6,9). Andre områder i munnhulen som affiseres er tungen, bukkalslimhinne og munngulv (Fig.3)(6). Nikolsky tegnet er vanligvis positivt (6).

Hudaffeksjon forekommer hos 30 – 50 % av pasientene med MMP, oftest i hode-halsregionen og øverst på truncus (9).



Figur 1 (6)



Figur 2 (6)



Figur 3 (6)



Figur 4 (3)

Figur 1: Deksvamativ gingivitt ved MMP. **Figur 2:** Oral MMP komplikasjon. Sår gingiva gjør det vanskelig å pusse tennene. **Figur 3:** Blære som brister forårsaker pseudomembran dannelse og erosjon på den venstre bukkale mukosa hos en pasient med MMP. **Figur 4:** Intakt blodfylt vesikkel ved MMP.



Figur 5 Konjunktival injeksjon, symblepharon, erosjoner og gule skorper ved MMP (3).

Diagnostikk

I litteraturen finnes fire hovedanbefalinger for å stille en korrekt diagnose av oral slimhinnepemfigoid. Disse omfatter det kliniske utseendet kombinert med patologisk, immunohistologisk og serum antistoff analyse (indirekte immunfluorescens) (3,6,7). En annen sensitiv test for påvisning av MMP er enzyme- linked immunofluorescent assay (ELISA). ELISA påvisning av antistoffer i serum brukes for diagnostisering av pemfigoid og for overvåking av sykdomsaktivitet (6,7).

Når en pasient er mistenkt for å ha MMP, bør biopsi tas for histopatologisk vurdering (3). Biopsier brukes også til den histopatologiske direkte immunfluorescens (DIF), en teknikk som brukes til å oppdage deponeringen av immunoreaktanter som immunglobuliner, komplement, og fibrin som bruker munnslimhinnen som substrat, langs basalmembranen av sårperiferi i slimhinnen (3,6). DIF viser oftest en kontinuerlig, lineær avsetning av IgG og / eller C3, og noen ganger IgA langs basalmembranen (3,6,7). Den er ofte nyttig for diagnostisering av pemfigoid, men den skiller ikke MMP fra andre subepiteliale blemmedermatoser, slik som bulløs pemfigoid (3). Det er vanskelig å skille MMP fra bulløst pemfigoid utelukkende av DIF og indirekte immunfluorescens, fordi både pasienter med MMP og bulløst pemfigoid kan ha antigenet BPAG2. Mer spesifikke immunologiske fremgangsmåter viser at antistoffer hos pasienter med MMP binder seg til den C-terminale del av BPAG2 antigen, mens antistoffer produsert av pasienter med BP binder til NC16A domene av den samme autoantigen (3).

Behandling

Ved strategisk behandling bør pasienter inndeles i to kategorier: (1) pasienter med slimhinneskader begrenset til oral slimhinne og (2) pasienter med okulær-, strupehode-, spiserør- eller genital affeksjon. For den første gruppen med mildere sykdom bør en initiell kortikosteroidbehandling utprøves (7). Behandlingen som anvendes er hovedsakelig lokal bruk av kortikosteroider, men ved mer alvorlige tilfeller kan systemisk kortikosteroidbehandling benyttes (8). En langvarig bruk av slike midler kan imidlertid gi bivirkninger, og det er derfor best om man lar være å behandle, eller kun behandler i sykdomsaktive perioder, i og med at pasienten må leve med sykdommen (3,8).

Hos pasienter med manifestasjoner begrenset til munnen, med eller uten hudinvolvering, kan

sterke kortikosteroider i kombinasjon med tetracyclin eller dapson være nok. For pasienter som ikke responderer på overnevnt behandling, kan prednisolon tillegges, og så azatioprin eller mykofenolsyre.

For pasienter med andre berørte slimhinneområder med alvorlig sykdom eller rask progresjon, anbefales prednisolon og cyklofosfamid. Alternativt kan prednisolon kombineres med mykofenolsyre, eller ved mild sykdom, med dapson (5,7,3). Bare to kontrollerte terapeutiske studier er gjennomført hos pasienter med okulær sykdom. Klinisk respons på immunsuppresjon hos pasienter med alvorlig sykdom, spesielt de med okulære manifestasjoner, er dårlig og konjunktival fibrose er irreversibel og forårsaker permanent skade når behandlingen blir forsinket eller er ineffektiv (5).

Ved gingival affeksjon er det spesielt viktig med god og skånsom munnhygiene (8). Palliativ omsorg for disse pasientene bør vurderes med aktuelle anestesimidler, som for eksempel lidokain eller benzokain, noe som kan lindre smerter, og forbedre pasientenes evne til å svelge mat og utføre oral hygiene (3). Deskvamative gingivale manifestasjoner kan også behandles med anvendelse av gelbaserte topikale kortikosteroider på såret (3,6).

Nylig har enkelte tilfeller av MMP blitt vellykket behandlet med rituximab, i følge enkelte rapporteringer, med eller uten kombinasjonen av intravenøs immunglobulin (3,4,6). I én rapport stoppet den kombinerte behandlingen med rituximab og intravenøs immunglobulin sykdomsprogresjonen og hindret total blindhet hos pasienter med sykdommen. Rituximab er et nyere behandlingsalternativ med en blandet respons. Det er et anti-CD20 (uttrykt på B-celler), monoklonalt antistoff, som generelt brukes i behandlingen av enkelte B-celle lymfomer og revmatoide artritter (2,5). Andre som fikk en aggressiv behandling med andre immunsuppressive regimer ble helt blinde (7).

God effekt av laser i behandlingen av oral MMP har også blitt rapportert. "Low level " laser terapi, som supplement til lokal kortikosteroidbehandling, har vist seg å være gunstig i tilhelingen av orale manifestasjoner (3).

I tillegg foreslås kirurgiske inngrep i litteraturen. Kirurgiske inngrep er ikke en helbredelig behandling av MMP, men kan hindre alvorlige komplikasjoner, som blindhet, luftveisstenose og spiserør- og anogenital striktur hos enkelte pasienter. Kirurgi kan være nødvendig for å gjenopprette funksjonen og forbedre livskvaliteten (3).

Referanser

1. Kourosh AS, Yancey KB. Pathogenesis of mucous membrane pemphigoid. *Dermatologic Clinics*. 2011 Jul; 29(3):479-84. PubMed PMID: 21605815.
2. Srikumaran D, Akpek EK. Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2012 Nov;23(6):523-7. PubMed PMID: 23047169.
3. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dental Clinics of North America*. 2013 Oct;57(4):611-30. PubMed PMID: 24034069.
4. Aoki N, Nakajima K, Shiga T, Koga H, Hashimoto T, Sano S. A case of anti-BP180 type mucous membrane pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. *The Journal of Dermatology* 2014 Jun;41(6):557-9. PubMed PMID: 24909219.
5. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):320-32. PubMed PMID: 23237497.
6. Petruzzi M. Mucous membrane pemphigoid affecting the oral cavity: short review on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2012 Jun;34(3):363-7. PubMed PMID: 22564172.
7. Fistarol SK, Itin PH. Anti-inflammatory treatment. *Current Problems in Dermatology*. 2011;40:58-70. PubMed PMID: 21325840.
8. Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clinics in Dermatology*. 2012 Jan-Feb;30(1):34-7. PubMed PMID: 22137224.
9. Solheim T. Oral patologi for tannpleiere. 3.utgave ed 2007.
10. Holsen DS, Johannessen AC. Sykdommer som affiserer hud og munnslimhinne. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 2006; 126:1214 – 7.